ISSN 1607-9906

ВЕСТНИК

ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Том 8

№ 4

2009

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 8 №4 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, СА. 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), АА. Пашков, В.П. Подпалов,
В.М. Семенов, В.И. Шебеко

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

Секретариат:
А.В. Гайдукова, Л.М. Родкина

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

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

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь, свидетельство № 108 от 22.04.2009 г. ISSN 1607-9906
© Витебский государственный медицинский университет, 2009

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Волыхина В.Е., Шафрановская Е.В.
Супероксиддисмутазы: структура и свойства — 6

Анатомия

Акстилович И.Ч.
Артерии головки поджелудочной железы человека — 13

Гастроэнтерология

Конорев М.Р., Матвеенко М.Е., Малашенко С.В., Заремба С.А., Шкуднов А.А.
Оценка риска развития эрозий в слизистой оболочке полипа луковицы двенадцатиперстной кишки — 21

Внутренние болезни

Кундер Е.В.
Клинико-диагностическое значение антител к циклическим цитруллинированным пептидам у пациентов со спондилоартропатиями — 30

Хотетовская Ж.В., Кундер Е.В.
Цитокиновый статус при спондилоартропатиях — 36

Педиатрия

Асирян Е.Г.
Особенности диагностики и клинической картины атопического дерматита и крапивницы при лямблиозе у детей — 45

Бердовская А.Н., Максимович Н.А.
Исследование механизмов формирования дисфункции эндотелия у детей с врожденными пороками сердца на фоне сердечной недостаточности — 50

Максимович Н. А.
Роль факторов риска, эндотелия и гемодинамики в этиопатогенезе предгипертензии у детей с вегетативной дисфункцией — 57

Акушерство и гинекология

Кизименко А.Н., Канус И.И., Питкевич Э.С.
Влияние периоперационного назначения бемитила на показатели гомеостаза у больных, перенесших гистерэктомию по поводу миомы матки — 66

Киселева Н.И., Порахонько С.В., Журавлева Е.В.
Исход индуцированных родов — 75

CONTENTS

Review

Volykhina V.E., Shafranovskaya E.V.
Superoxide dismutase: structure and properties

Anatomy

Akstilovich I.Ch.
Arteries of the human pancreas head

Gastroenterology

Konorev M.R., Matveyenko M.E., Malashenko S.V., Zarembo S.A., Shkudnov A.A.
Estimation of the risk of the development of erosions in the mucosa of duodenal bulb polyp

Internal medicine

Kunder E.V.
Clinical and diagnostic significance of antibodies to cyclic citrullinated peptides in patients with spondylarthropathies

Khotetovskaya Zh.V., Kunder E.V.
Cytokine status in patients with spondylarthropathies

Pediatrics

Asiryan E.G.
Peculiarities of diagnosing and clinical picture of atopic dermatitis and nettle rash in children with lambliosis

Berdovskaya A.N., Maksimovich N. A.
Research of the mechanisms of endothelium dysfunction development in children with congenital heart diseases against the background of cardiac insufficiency

Maksimovich N. A.
The role of risk factors, endothelium and hemodynamics in the etiopathogenesis of prehypertension in children with vegetative dysfunction

Obstetrics and gynecology

Kizimenko A.N., Kanus I.I., Pitkevich E.S.
The influence of bemithylum prioperational administration on homeostasis indices in patients having undergone hysterectomy because of myoma of the uterus

Kiseleva N.I., Porakhonko S.V., Zhuravleva E.V.
Induced delivery outcome

Хирургия

Петухов А.В.
Качество жизни больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей, перенесших различные виды оперативных вмешательств — **82**

Онкология

Гидранович А. В., Коневалова Н. Ю., Луд Н. Г.
Биохимические показатели липидного и углеводного обменов как метаболические предикторы рака молочной железы — **89**

Клиническая и лабораторная диагностика

Иванова С. В.
Сравнительный анализ собственной флуоресценции и протеолитической активности сыворотки крови и синовиальной жидкости при артритах — **100**

Петухов В.И., Русецкая М.О.
Клинико-лабораторная диагностика и лечение гнойных заболеваний легких и плевры — **105**

Офтальмология

Рожко Ю.И., Марченко Л.Н.
Результаты сканирующей лазерной поляриметрии слоя нервных волокон перипапиллярной сетчатки при первичной открытоугольной глаукоме — **111**

Приступа В.В., Королькова Н.К.
Допплерографические показатели кровотока в глазничной артерии у пациентов с острыми оптическими нейропатиями — **119**

Королькова Н.К., Морхат В.И., Приступа В.В.
Особенности дифференциальной диагностики травматического увеита и эндофтальмита — **125**

Экология и гигиена

Бурак И.И., Григорьева С.В.
Технология изготовления моющих и дезинфицирующих растворов на электрохимической установке — **130**

Фтизиопульмонология

Кучко И.В., Семенов В.М.
Клиническое течение туберкулеза органов дыхания после вакцинации против гриппа с применением инактивированных расщепленных и полимер-субъединичных вакцин — **139**

Surgery

Petukhov A.V.
Life quality of patients with chronic occlusive diseases of lower limbs arteries following different types of surgical interventions — **82**

Oncology

Gidranovich A.V., Konevalova N.Y., Lud N.G.
Biochemical indices of lipids and carbohydrates metabolism as metabolic predictors of breast cancer — **89**

Clinical and laboratory diagnostics

Ivanova S. V.
The comparative analysis of fluorescence and proteolytic activity peculiar to blood serum and synovial fluid in arthrites — **100**

Petukhov V.I., Rusetskaya M.O.
Clinicolaboratory diagnosis and treatment for purulent diseases of the lungs and pleura — **105**

Ophthalmology

Rozhko Y.I., Marchenko L.N.
The results of scanning laser polarimetry of nerve fiber layer of peripapillary retina in primary open-angle glaucoma — **111**

Pristupa V.V., Korolkova N.K.
Doppler parameters of blood flow in the ophthalmic artery in patients with acute optic neuropathies — **119**

Korolkova N.K., Morkhat V.I., Pristupa V.V.
The peculiarities of differential diagnosis of traumatic uveitis and endophthalmitis — **125**

Ecology and hygiene

Burak I.I., Grigoryeva S.V.
The technique of manufacturing detergent and disinfectant solutions on electrochemical installation — **130**

Phthisiology

Kuchko I.V., Semenov V.M.
Clinical course of respiratory organs tuberculosis after vaccination against influenza with the use of inactivated split and polymer-subunit vaccines — **139**

Инфекционные и паразитарные болезни

Пашинская Е.С., Бекиш В.Я., Бекиш О.-Я.Л., Побяржин В.В.
Воздействие трихинеллёзной инвазии на геном хозяина при беременности **144**

Фармакология

Фролова А.В.
Микробиологические исследования – начальный этап разработки лекарственного растительного средства для местного лечения гнойных ран **153**

Психиатрия и наркология

Разводовский Ю.Е.
Суициды и алкогольные психозы в Беларуси: анализ временных серий **160**

Медицинская психология

Кухтова Н.В.
Психологические аспекты изучения больных кожными и венерическими заболеваниями **166**

Педагогика и психология высшей школы

Генералов И.И., Зубарева И.В., Беренштейн Т.Ф., Железняк Н.В., Данющенкова Н.М., Окулич В. К., Фролова А.В.
Управление качеством обучения студентов на кафедре клинической микробиологии ВГМУ с использованием рейтинговой системы **174**

Юбилей

Дейкало В.П., Сушков С.А., Глушанко В.С., Петрище Т.Л.
К 75-летию учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» **178**

Правила для авторов **190**

Infectious and parasitic diseases

Pashinskaya E.S., Bekish V.Ya., Bekish O.-Ya.L., Pobyarzhin V.V.
Trichinella invasion effect on the host genome in pregnancy **144**

Pharmacology

Frolova A.V.
Microbiological research – initial stage of the development of vegetable drug for local treatment of purulent wounds **153**

Psychiatry and narcology

Razvodovsky Y.E.
Suicides and alcoholic psychoses in Belarus: time series analysis **160**

Medical psychology

Kukhtova N.V.
Psychological aspects of studying patients with skin and venereal diseases **166**

Pedagogics and psychology of higher school

Generalov I.I., Zubareva I.V., Berenshteyn T.F., Zheleznyak N.V., Danyushchenkova N.M., Okulich V.K., Frolova A.V.
Rating system to assess the knowledge of medical microbiology **174**

Jubilee

Deykalo V.P., Sushkov S.A., Glushanko V.S., Petrishche T.L.
In commemoration of the 75th anniversary of the educational establishment «Vitebsk State Order of People Friendship Medical University» **178**

Instructions for authors **190**

© ВОЛЫХИНА В.Е., ШАФРАНОВСКАЯ Е.В., 2009

СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ: СТРУКТУРА И СВОЙСТВА

ВОЛЫХИНА В.Е., ШАФРАНОВСКАЯ Е.В.

ГУ НПЦ «Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси», Минск

Резюме. Супероксиддисмутаза – один из основных ферментов антиоксидантной системы. Представляет собой группу металлоферментов, катализирующих реакцию дисмутации супероксидных анион-радикалов, поддерживая их концентрацию в клетке на низком уровне, и уменьшают вероятность образования еще более активного синглетного кислорода. В зависимости от иона металла в активном центре фермента различают несколько изоферментов СОД, среди которых наибольшей активностью обладает Cu-, Zn-СОД. Экстрацеллюлярную изоформу считают основным регулятором метаболизма монооксида азота. Экспериментально и клинически показана эффективность препаратов супероксиддисмутазы при лечении ряда заболеваний.

Ключевые слова: *биорадикалы, супероксидный анион-радикал, супероксиддисмутаза, свободнорадикальное окисление.*

Abstract. Superoxide dismutase is one of the primary enzymes of the antioxidant system. It represents the group of metalloenzymes catalyzing the reaction of dismutation of superoxide anion-radicals to keep their concentration at a low level in the cell and decrease the probability of formation of still more active singlet oxygen. Depending on metal ion in the active centre of the enzyme some superoxide dismutase isoenzymes are differentiated, among which Cu-, Zn-SOD is the most active. Extracellular isoform of enzyme is considered to be the primary regulator of nitric oxide metabolism. The efficacy of superoxide dismutase remedies in the treatment of a number of diseases was experimentally and clinically shown.

В нормально функционирующих клетках биорадикалы являются обычными метаболитами. Их подразделяют на несколько основных групп: активные формы кислорода (АФК), азота (АФА), хлора (АФХ) и липидов [1]. Среди активных форм кислорода выделяют супероксидный анион-радикал, образующийся при одноэлектронном восстановлении молекулы кислорода с разрывом одной из трех электронных связей. Благодаря относительно большому полупериоду жизни, анион-радикал кислорода способен диффундировать через биологические мембраны, воздействовать на высокомолекулярные компоненты клетки (белки, нуклеиновые кислоты), оказывая на них повреждающее действие. Повреждающее действие супероксидного анион-радикала также связывают с его участием в образовании высокореакционного гидроксильного радикала (реакция Хабера-Вейса), играющего ведущую роль в процессе перекисного окисления липидов [2]. Для поддержания биорадикалов на физиологически необходимом уровне эволюционно в организме сформировалась сложная многокомпонентная система антиоксидантной защиты, включающая ферменты и низкомолекулярные соединения.

Еще в 1969 году Мак-Корд и Фридович показали, что ускорение реакции диспропорционирования анион-радикалов кислорода является физиологической функцией белка эритрокупреина (гемокупреина) [3]. Поскольку открытый учеными фермент содержал ионы меди и цинка, то назвали его медь-, цинк-содержащей супероксиддисмутазой (Cu-, Zn-СОД). Несколько позднее были обнаружены марганец – СОД и железо – СОД. Таким образом, в зависимости от иона металла в активном центре фермента различают несколько изоферментов СОД.

Адрес для корреспонденции: *220141, г. Минск, ул. акад. Купревича, д.2, тел. 8(017) 2637046. – Волыхина В.Е.*

Медь-, цинк-содержащая супероксиддисмутаза обнаружена практически во всех аэробных клетках. Присутствует в основном в цитозоле клетки [4], обнаружена в небольших количествах в лизосомах печени [5]. Фермент имеет молекулярный вес около 33200 Да, состоит из двух идентичных субъединиц с молекулярным весом 16300 Да [6]. Каждая субъединица содержит по одному иону меди и цинка, имеет внутри цепи дисульфидный мостик, одну сульфгидрильную группу и ацетилированную концевую аминогруппу [7]. В молекуле фермента ионы цинка и меди, взаимодействуя между собой, находятся в такой близости, что возникающие изменения в окружении одного иона влияют на окружение другого. Для каталитической активности фермента нужны ионы меди [8]. Корреляция между абсорбцией меди и активностью медь-, цинк-СОД не выявлена [9]. Ионы цинка прямо не участвуют в реакции дисмутации и выполняют структурную роль, обеспечивая конформацию белка, необходимую для работы активного центра фермента [10]. Одновалентные анионы (хлора, гидроксила) являются конкурентными ингибиторами фермента, связывая ионы меди активного центра [11]. Фермент ингибируется цианидом [12]. Инактивация СОД перекисью водорода сопровождается люминесценцией и восстановлением цитохрома *c*. Однако при низких концентрациях перекись водорода действует как восстановитель фермента. Восстановленный фермент довольно устойчив к кислороду [13]. Обнаружено, что митохондриальная Cu-, Zn-СОД печени цыплят отличается от цитоплазматического фермента эукариот, имея свойства, близкие к марганец-СОД прокариот [14]. В легких человека обнаружена супероксиддисмутаза с молекулярным весом около 135000 Да, которая состоит из четырех идентичных не ковалентно связанных субъединиц, содержит четыре атома меди, обладает гидрофобными свойствами, ингибируется цианидом. Константа скорости катализируемой реакции составляет 1×10^9 M^{-1} s^{-1}. Хроматографией на гепарин-сефарозе разделяется на три фракции, отличающиеся сродством к гепарину [15].

Два других изофермента: марганец- и железо-СОД были выделены из Escherichia coli [16]. Их молекулярный вес составляет 39500 Да и 38700 Да соответственно. Оба фермента состоят из двух субъединиц, имеют близкий аминокислотный состав [17, 18]. Если железо-содержащая супероксиддисмутаза обнаружена только у прокариот, то Mn-СОД найдена и в матриксе митохондрий млекопитающих [4]. Молекулярный вес Mn-СОД митохондрий клеток надпочечников быка составляет 82 кДа, а ее субъединиц – по 22 кДа. Аминокислотный состав фермента, спектр в видимой и ультрафиолетовой области схож с другими митохондриальными марганец-содержащими супероксиддисмутазами [19]. Марганец-СОД и железо-СОД прокариот не ингибируются цианидом [20], причем уровень второго фермента не зависит от присутствия кислорода и чувствителен к количеству ионов железа в питательной среде [21]. Различная локализация марганец-СОД и железо-СОД в Escherichia coli, по мнению Фридович И.В. [13], дает основание полагать, что оба фермента играют неодинаковую роль в защите от супероксидных радикалов: марганец-СОД, содержащаяся в матриксе прокариот, защищает от эндогенных, а железо-СОД периплазматического пространства функционирует как «ловушка» экзогенных супероксидных анион-радикалов.

Позднее была обнаружена и выделена экстрацеллюлярная форма супероксиддисмутазы, которая представляет собой гликопротеид, состоящий их двух димеров, соединенных дисульфидным мостиком [22]. Каждая из 4-х субъединиц имеет молекулярную массу около 30 кДа [23], содержит ионы меди и цинка [24]. Все субъединицы фермента имеют одинаковую аминокислотную последовательность [25]. Субъединицы экстрацеллюлярной и цитоплазматической Cu-, Zn-СОД отличаются аминокислотным составом, антигенными свойствами [23], генным локусом, кодирующим аминокислотную последовательность апофермента и более низкой каталитической активностью [1]. Если Cu-, Zn-СОД – гомодимер, каждая субъединица которого имеет четыре остатка цистеина, то экстрацеллюлярная супероксиддисмутаза – тетрамер, субъединицы которого содержат по шесть остатков цистеина [25, 26]. Экстрацеллюлярная СОД при-

сутствует в основном во внеклеточных пространствах [26]. Найдена в фибробластах и глиальных клетках [27]. Является основным изоферментом плазмы, лимфы, синовиальной жидкости [28]. Высокий уровень экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы обнаружен в легких, сердце [29], почках, плаценте [30]. Ингибируется цианидом, инактивируется перекисью водорода [31]. Ионы железа блокируют секрецию фермента [32]. Экстрацеллюлярная форма обладает высоким сродством к определенным гликозаминогликанам, таким, как гепарин и сульфат гепарина [33]. В зависимости от степени сродства к гепарину выявлены три формы экстрацеллюлярной СОД: форма А не имеет сродство к гепарину, формы В и С обладают соответственно слабым и сильным сродством [34]. Если формы А и В находятся преимущественно в плазме, то форма С связана с гликокаликсом эндотелиальных клеток сосудистой стенки и ее активность в несколько раз выше активности внутриклеточной СОД [35]. Внутривенно вводимый гепарин в больших дозах (1000 Ед/кг) вытесняет форму С с поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к росту экстрацеллюлярной СОД в плазме [1]. Связывание изофермента с гликозаминогликанами имеет электростатическую природу [36]. По мнению Ookawara T. и соавторов [37], распределение изофермента в тканях зависит от степени сродства к гепарину. После удаления гепарин-связывающего участка протеолитическим расщеплением количество супероксиддисмутазы во внеклеточной жидкости повышается [30]. Наличие у человека двух форм экстрацеллюлярной СОД (ферментативно активной и ферментативно неактивной) позволяет рассматривать фермент ввиде октамера [38], теоретически представляющего собой различные комбинации трех димеров: двух гомодимеров (aa и ii) и одного гетеродимера (ai), образованных субъединицами активной и неактивной форм. Соотношение таких субъединиц определяет ферментативную активность экстрацеллюлярной СОД [39].

Супероксиддисмутазы (СОД, КФ 1.15.1.1.) – это группа металлоферментов, катализирующих реакцию дисмутации супероксидных анион-радикалов [24, 40], поддерживают концентрацию этих радикалов в клетке на низком уровне (10^{-11}) [20], а также уменьшают вероятность образования синглетного кислорода, активность которого на 3-4 порядка выше активности супероксидных анион-радикалов [41]. Константа скорости реакции ферментативной дисмутации при pH 7.0 и температуре 20-25°С составляет (1.8 – 2.3) х 10^9 $М^{-1}$ $сек^{-1}$ [12] и мало зависит от величины pH в интервале 4.8-9.7 [10]. Константа скорости спонтанного дисмутирования уменьшается с увеличением pH: при pH 4.8 ее величина составляет 8.5 х 10^7 $М^{-1}$ $сек^{-1}$, при pH 7.4 – 1.2 х 10^5 $М^{-1}$ $сек^{-1}$ [12]. Среди изоформ наибольшей активностью обладает Cu-, Zn-содержащая супероксиддисмутаза.

Механизм функционирования СОД включает последовательное восстановление и окисление ионов металла переменной валентности в активном центре фермента. Фермент относится к группе антиоксидантов-катализаторов прямого действия.

Содержание и активность изоферментов в органах и тканях различны. У человека общее количество Cu-, Zn-СОД может доходить до 3900 мг. Высокий уровень Cu-, Zn-СОД и Mn-СОД обнаружен в печени, в эритроцитах, что позволяет использовать кровь в качестве источника выделения фермента. Содержание этих изоформ в органах и тканях менее варьирует по сравнению с экстрацеллюлярной Cu-, Zn-СОД, которая уступает им в количественном отношении [42]. Выявлено различное распределение изоферментов в митохондриях печени крыс: Cu-, Zn-СОД находится в межмембранном пространстве, Mn-СОД – в матриксе и на внутренней мембране [43].

У мышей активность Cu-, Zn-СОД снижается в ряду: печень, поджелудочная железа, почки, эритроциты, сердце, мозг, мышечная и жировая ткань. По мере убывания активности Mn-СОД исследуемые органы и ткани располагают в следующем порядке: сердце, почки, печень, мозг, поджелудочная железа, мышечная, жировая ткань, а в эритроцитах – фермент отсутствует [44].

С возрастом имеет место значительное снижение удельной активности цитоплазматической супероксиддисмутазы в печени крыс

и мышей, небольшое уменьшение в сердце, а в мозге – без изменений. При этом отмечается падение каталитической активности фермента [45]. По другим данным, у мышей супероксидазная активность с возрастом повышается во всех отделах и структурах головного мозга, за исключением гиппокампа [46]; у крыс – не изменяется в предлобной (префронтальной) коре головного мозга, в хвостатом ядре, а в теменной (париетальной) области коры и в среднем мозге уменьшается [47]. Снижение супероксидазной активности в постмитохондриальной фракции мозга в отличие от митохондрий при старении связывают с ослаблением биосинтеза фермента и с характерными возрастными посттрансляционными изменениями, обусловленными окислительной модификацией полипептидной цепи белка [48]. Активация перекисного окисления липидов, рост количества пероксида водорода и снижение уровня глутатиона, сопровождаемое падением активности СОД, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в тестикулярных митохондриях крыс с возрастом, по мнению Sahoo D.K. и соавт. [49], может свидетельствовать об ослаблении антиоксидантной системы и оказывать влияние на такие физиологические функции, как стероидогенез и сперматогенез.

Семейный и спорадический амиотрофический боковой склероз может быть обусловлен мутациями в гене СОД1, кодирующий цитоплазматическую Cu-, Zn-СОД. Молекулярные механизмы, приводящие к развитию патологических процессов в двигательных нейронах, а в дальнейшем и к гибели клетки, остаются до конца не изученными. Полагают, что дегенерация двигательных нейронов при аутосомно-доминантном характере наследования семейной формы вызвано не снижением активности СОД (на 30-60%), а нейротоксичностью мутированной молекулы фермента [50]. К настоящему времени известно более 60 мутаций в 43 кодонах. Большинство из них гетерозиготны с аутосомно-доминантным типом наследования, расположены в экзоне 4 и относятся к миссенс-мутациям [51, 52]. Встречаются также делеции и инсерции, приводящие к сдвигу рамки считывания и изменению длины полипептидной цепи [53]. Если в Северной Америке около 50% всех мутаций в гене СОД1 составляет A4V в кодоне 4 (замена валина на аланин) [54], то в странах Западной Европы более распространена мутация D90A (замена аспарагина на аланин), впервые обнаруженная в Швеции и Финляндии. Наследуется она по аутосомно-рецессивному типу, но в пределах одной страны могут встречаться оба типа наследования (данные по нашей республике не найдены). При этом активность фермента не изменяется [55]. В то же время имеются данные о роли мутаций, влияющие на клеточное перераспределение другого изофермента Mn-СОД у больных со спорадическими повреждениями мотонейронов, не имеющих мутации в гене СОД1 [56].

Свободнорадикальное окисление (СРО) не единственный, но наиболее известный процесс, протекающий при участии биорадикалов. Активацию СРО считают проявлением адаптации организма к действию повреждающих факторов внешней среды, а нарушение его регуляции рассматривают как один из наиболее ранних неспецифических механизмов патогенеза различных по этиологии заболеваний.

Высокая эффективность защитного действия цитозольной и экстрацеллюлярной Cu-, Zn-СОД, митохондриальной Mn-СОД от окислительного стресса показана на модели ишемии-реперфузии печени [57]. По данным исследований, снижение супероксидазной активности способствует усилению гипертензии [58], развитию артрита, диабета [28], диабетической ретинопатии [59], диабетической нефропатии [60] и других патологических процессов, сопровождающихся развитием окислительного стресса.

Экстрацеллюлярной СОД отводят роль основного регулятора биоактивности монооксида азота (NO), который реагирует с анион-радикалами кислорода с образованием высокотоксичного пероксинитрита [33]. Монооксид азота синтезируется эндотелиальными клетками, макрофагами и нейтрофилами, является эндотелиальным релаксирующим фактором, поддерживает необходимый уровень вазодилятации и обладает антиагрегационной активностью, предотвращая тромбоз [61, 62]. Ингибирование образования NO L-нитроар-

гинином в слизистой тонкого кишечника, повышенный расход монооксида азота при взаимодействии с супероксидом, продуцируемый эндотелиальными клетками, рост инактивации эндотелиальных вазодиляторов и накопление эндотелиальных вазоконстрикторов (эндотелин, тромбоксан, супероксид) может приводить к нарушению микроциркуляции, вазоспазмам, развитию ангиопатии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, ишемии [62, 63]. Нарушение микроциркуляции, развитие ишемии-реперфузии и перфузионного блока (сдавление сосудов инфильтратом, спазм и тромбоз дистального сосудистого русла, увеличение вязкости крови) являются одним из важнейших звеньев патогенеза острого панкреатита [64]. Расстройство микроциркуляции приводит к гипоксии, инициированию процесса липопероксидации, повреждающее действие которого обусловлено изменением структурно-функциональной целостности мембран, образованием токсичных низкомолекулярных продуктов окисления (диеновых конъюгатов, гидроперекисей липидов, малонового диальдегида и других).

Инактивация катехоламинов супероксид анион-радикалами вызывает гипореактивность к экзогенным катехоламинам. Назначение супероксиддисмутазы крысам с септическим шоком восстанавливает вазопрессорную реакцию на нордареналин, позволяет устранить гипотонию и клинические проявления патологического процесса. У таких животных концентрация адреналина и норадреналина в крови значительно выше и обратно пропорциональна концентрации адренохромов – продуктов аутоокисления катехоламинов супероксидными анион-радикалами [65].

Дополнительная терапия больных с разными формами лучевого цистита, основанная на применении одного из трех выбранных лекарственных средств (димексид, гепон и рексод), показала наибольшую эффективность препарата рекомбинантной СОД человека (Рексод) при лечении геморрагической, язвенно-некротической форм цистита, сниженного объема мочевого пузыря [66]. Назначение препарата Рексод в схему лечения острого вирусного гепатита В способствовало повышению активности СОД в нейтрофилах и мононуклеарах, что, по мнению авторов, позволяет уменьшить эффекты окислительного стресса и повысить устойчивость гепатоцитов к действию свободных радикалов [67]. У больных ревматоидным артритом и с деформирующим остеоартрозом (70% и 76% соответственно) после интраартикулярного введения супероксиддисмутазы отмечали заметные клинические улучшения [68].

Патологический процесс – это целый комплекс развивающихся в организме последовательных реакций в ответ на действие патогенного фактора, и роль свободных радикалов в нем не всегда четко обозначена. При этом вклад различных звеньев СРО в развитие определенной болезни может отличаться, например, при атеросклерозе характерны реакции перекисного окисления липидов, при нейродегенеративных заболеваниях – окислительное повреждение белков [69], а фактором их активации может служить недостаточность в организме ферментов антиоксидантной защиты.

Поэтому поиск химических соединений, обладающих антиоксидантными свойствами, разработка на их основе новых лекарственных средств, действующих на все или определенные звенья свободнорадикального процесса остается актуальным и в настоящее время.

Литература

1. Костюк, В. А. Биорадикалы и биоантиоксиданты / В. А. Костюк, А. И. Потапович. – Минск: БГУ, 2004. – 179 с.
2. Владимиров, Ю. А. Хемилюминесценция клеток животных / Ю. А. Владимиров, М. П. Шерстнев // Итоги науки и техники. Сер. Биофизика. – 1989. – Т. 24. – 172 с.
3. McCord, J. M. Superoxide dismutase / J. M. McCord, I. Fridovich // The J. of Biol. Chem. – 1969. – Vol. 244, N 22. – P. 6049-6055.
4. Halliwell, B. Oxygen toxicity, oxygen radicalis, transition metals and disease / B. Halliwell, J. M. Gutteridge // Biochem. J. – 1984. – Vol. 292. – P. 1-14.
5. Geller, B. L. Rat liver Cu,Zn-superoxide dismutase. Subcellular location in lysosomes / B. L. Geller, D. R. Winge // The J. of Biol Chem. – 1982. – Vol. 257, N 15. – P. 8945-8952.
6. Hartz, J. W. Preparation and physicochemical properties of human erythrocuprein / J. W. Hartz, H. F. Deutsch // The J. of Biol.Chem. – 1969. – Vol. 244, N 17. – P. 4565-4572.
7. Weisiger, R. A. Superoxide dismutase / R. A. Weisiger, I. Fridovich // The J. of Biol.Chem. – 1973. – Vol. 248, N 10. – P. 3582-3592.

8. Yamazaki, Y. Metalation states versus enzyme activities of Cu, Zn-superoxide dismutase probed by electrospray ionization mass spectrometry / Y. Yamazaki, T. Takao / / Anal. Chem. – 2008. – Vol. 80, N 21. – P. 8246-8252.
9. Iron supplementation does not affect copper and zinc absorption in breastfed infants / M. Domellof [et al.] / / Am. J. Clin. Nutr. – 2009. – Vol. 89, N 1. – P. 185-190.
10. Forman, H. J. On the stability to bovine superoxide dismutase / H. J. Forman, I. Fridovich // The J. of Biol.Chem. – 1973. – Vol. 248, N 8. – P. 2645-2649.
11. Rigo, A. Competitive inhibition of Cu, Zn-superoxide dismutase / A. Rigo, R. Stevanado, P. Viglino // Biochem. and Biophys. Res. Commun. – 1977. – Vol. 79, N 3. – P. 776-783.
12. Rotilio, G. A pulse radiolysis study of superoxide dismutase / G. Rotilio, R. C. Bray, E. M. Fielden // Biochim. et Biophys. Acta. – 1972. – Vol. 268, N 2. – P. 605-609.
13. Фридович, И. В. Радикалы кислорода, пероксид водорода и токсичность кислорода / И. В. Фридович / / Свободные радикалы в биологии. – 1979. – Т. 1. – С. 7-21.
14. Bridgen, J. Evolution relationships in superoxide dismutase / J. Bridgen, J. A. Harris, F. Northrop // FEBS Letters. – 1975. – Vol. 49, N 3. – P. 392-395.
15. Marklund, S. L. Human copper-containing superoxide dismutase of high molecular weight / S. L. Marklund // Proc. Natl. Acad. Sci. – 1982. – Vol. 79, N. 24. – P. 7634-7638.
16. Gregory, E. M. Superoxide dismutases of Escherichia coli: intracellular localization and function / E. M. Gregory, F. J. Yost, I. Fridovich // J. of Bacteriol. – 1973. – Vol. 115, N 3. – P. 987-991.
17. Keele, B. B. Superoxide dismutase of Escherichia coli / B. B. Keele, I. J. McCord, I. Fridovich // The J. of Biol.Chem. – 1970. – Vol. 245, N 22. – P. 6176-6181.
18. Yost, F.J., Fridovich, I. An iron-containing superoxide dismutase from Escherichia coli / F. J. Yost, I. Fridovich // The J. of Biol.Chem. – 1973. – Vol. 248, N 11. – P. 4905-4906.
19. Localization, isolation and characterization of Mn-superoxide dismutase in bovine adrenocortical cells / F. Yamakura [et al.] // Comp. Biochem. Physiol. – 1984. – Vol. 79, N 1. – P. 33-39.
20. Gregogy, E. M. Superoxide dismutase and oxygen toxicity in a eykaryote / E. M. Gregogy, S. A. Goscin, I. Fridovich // J. of Bacteriol. – 1974. – Vol. 117, N 2. – P. 456-460.
21. Турков, М. И. Супероксиддисмутаза: свойства и функции / М. И. Турков // Успехи современной биологии. – 1976. – Т. 81. – Вып. 3. – С. 341-355.
22. Human extracellular superoxide dismutase is a tetramer composed of two disulphide-linked dimers: a simplified, high-yield purification of extracellular superoxide dismutase / T. D. Oury [et al.] // Biochem. J. – 1996. – Vol. 317. – Pt. 1. – P. 51-57.
23. Mouse extracellular superoxide dismutase: primary structure, tissue-specific gene expression, chromosomal localization, and lung in situ hybridization / R. J. Folz [et al.] // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 1997. – Vol. 17, N 4. – P. 393-403.
24. Zelko, I. N. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the Cu, Zn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression / I. N. Zelko, T. J. Mariani, R. J. Folz // Free Radic. Biol. Med. – 2002. – Vol. 33, N 3. – P. 337-349.
25. The dual nature of human extracellular superoxide dismutase: one sequence and two structures / S. V. Petersen [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2003. – Vol. 100, N 24. – P. 13875-13880.
26. Increased yield of high-purity and active tetrameric recombinant human EC-SOD by solid phase refolding / K. Ryu [et al.] // Microbiol. Biotechnol. – 2008. – Vol. 18, N 10. – P. 1648-1654.
27. Marklund, S. L. Expression of extracellular superoxide dismutase by human cell lines / S. L. Marklund // Biochem. J. – 1990. – Vol. 266, N 1. – P. 213-219.
28. Skrzycki, M. Extracellular superoxide dismutase (EC-SOD)—structure, properties and functions / M. Skrzycki, H. Czeczot // Postepy Hig. Med. Dosw. (Online). – 2004. – Vol. 58. – P. 301-311.
29. Decreased pulmonary extracellular superoxide dismutase during systemic inflammation / J. Ueda [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2008. – Vol. 45, N 6. – P. 897-904.
30. Nozik-Grayck, E. Extracellular superoxide dismutase / E. Nozik-Grayck, H. B. Suliman, C. A. Piantadosi // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2005. – Vol. 37, N. 12. – P. 2466-2471.
31. Marklund, S. L. Properties of extracellular superoxide dismutase from human lung / S.L. Marklund // Biochem. J. – 1984. – Vol. 220, N 1. – P. 269-272.
32. Stralin, P. Oxidative stress, NO* and smooth muscle cell extracellular superoxide dismutase expression / P. Stralin, H. Jacobsson, S. L. Marklund // Biochim. Biophys Acta. – 2003. – Vol. 1619, N 1. – P. 1-8.
33. Extracellular superoxide dismutase (ecSOD) in vascular biology: an update on exogenous gene transfer and endogenous regulators of ecSOD / Z. Qin [et al.] // Transl. Res. – 2008. – Vol. 151, N 2. – P. 68-78.
34. Heparin-affinity patterns and composition of extracellular superoxide dismutase in human plasma and tissues / J. Sandstrom [et al.] // Biochem. J. – 1993. – Vol. 294. – Pt. 3. – P. 853-857.
35. Karlsson, K. Binding of human extracellular-superoxide dismutase C to cultured cell lines and to blood cells / K. Karlsson, S. L. Marklund // Lab. Invest. – 1989. – Vol. 60, N 5. – P. 659-666.
36. Karlsson, K. Binding of human extracellular superoxide dismutase C to sulphated glycosaminoglycans / K. Karlsson, U. Lindahl, S. L. Marklund // Biochem. J. – 1988. – Vol. 256, N 1. – P. 29-33.
37. An inter-subunit disulfide bond affects affinity of human lung extracellular superoxide dismutase to heparin / T. Ookawara [et al.] // Free Radic. Res. – 2003. – Vol. 37, N 8. – P. 823-827.
38. Extracellular superoxide dismutase exists as an octamer / A. V. Due [et al.] // FEBS Lett. – 2006. – Vol. 580, N 5. – P. 1485-1489.
39. The subunit composition of human extracellular superoxide dismutase (EC-SOD) regulates enzymatic activity / S. V. Petersen [et al.] // BMC Biochem. – 2007. – Vol. 8. – P. 19.
40. Landis, G. N. Superoxide dismutase evolution and life span regulation / G. N. Landis, J. Tower // Mech. Ageing Dev. – 2005. – Vol. 126, N 3. – P. 365-379.

41. Мерзляк, М. Н. Роль супероксидных анион-радикалов и синглетного кислорода в патологии мембран // Молекулярная патология мембранных структур. Биофизика / М. Н. Мерзляк; под ред. Ю. А. Владимирова. – Москва, 1975. – Т. 5. – С. 72-165.
42. Marklund, S. Distribution of Cu, Zn-superoxide dismutase and Mn-superoxide dismutase in human tissues and extracellular fluids / S. Marklund // Acta Physiol. Scand. – 1980. – Vol. 492. – Suppl. – P. 19-23.
43. Okado-Matsumoto, A. Subcellular distribution of superoxide dismutases (SOD) in rat liver: Cu, Zn-SOD in mitochondria / A. Okado-Matsumoto, I. Fridovich // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276, N 42. – P. 38388-38393.
44. Grankvist, K. Cu, Zn-superoxide dismutase, Mn-superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in pancreatic islets and other tissues in the mouse / K. Grankvist, S. L. Marklund, I. B. Taljedal // Biochem. J. – 1981. – Vol. 199, N 2. – P. 393-398.
45. Reiss, U. Comparison of cytoplasmic superoxide dismutase in liver, heart and brain of aging rats and mice / U. Reiss, D. Gershon // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1976. – Vol. 73. – Is. 2. – P. 255-262.
46. Hussain, S. Age-related changes in antioxidant enzymes, superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione in different regions of mouse brain / S. Hussain, W. Jr. Slikker, S. F. Ali // Int. J. Dev. Neurosci. – 1995. – Vol. 13, N 8. – P. 811-817.
47. Age-related changes in Cu, Zn superoxide dismutase, Se-dependent and -independent glutathione peroxidase and catalase activities in specific areas of rat brain / M. R. Ciriolo [et al.] // Mech. Ageing Dev. – 1991. – Vol. 61, N 3. – P. 287-297.
48. Sahoo, D. K. Rat testicular mitochondrial antioxidant defence system and its modulation by aging / D. K. Sahoo, A. Roy, G. B. Chainy // Acta Biol. Hung. – 2008. – Vol. 59, N 4. – P. 413-424.
49. Суворова, И. Н. Возрастные особенности изменения активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы в мозгу крыс при иммобилизационном стрессе / И. Н. Суворова, В. В. Давыдов // Укр. біохім. журнал. – 2004. – Т. 76, №. 3. – P. 74-78.
50. Siddique, T. Familial amyotrophic lateral sclerosis / T. Siddique, D. Nijhawan, A. Hentati // J. Neural. Transm. – Suppl. – 1997. – Vol. 49. – P. 219-233.
51. SOD1 gene mutations in ALS patients from British Columbia, Canada: clinical features, neurophysiology and ethical issues in management / A. Eisen [et al.] // Amyotroph. Lateral. Scler. – 2008. – Vol. 9, N 2. – P. 108-119.
52. Orrell, R. W. Amyotrophic lateral sclerosis: copper, zinc-superoxide dismutase (SOD1) gene mutations // Neuromusc. Disord. – 2000. – Vol. 10, N 1. – P. 63-68.
53. Three novel mutations and two variants in the gene for Cu, Zn-superoxide dismutase in familial amyotrophic lateral sclerosis / B. A. Hosler [et al.] // Neuromusc. Disord. – 1996. – Vol. 6, N 5. – P. 361-366.
54. Age and founder effect of SOD1 A4V mutation causing ALS / M. Saeed [et al.] // Neurology – 2009. – Vol. 72, N 19. – P. 1634-1639.
55. Cu, Zn-superoxide dismutase in D90A heterozygotes from recessive and dominant ALS pedigrees / P. A. Jonsson [et al.] // Neurobiol. Dis. – 2002. – Vol. 10, N 3. – P. 327-333.
56. Manganese-containing superoxide dismutase signal sequence polymorphism associated with sporadic motor neuron disease / G. F. Van Landeghem [et al.] // Eur. J. Neurol. – 1999. – Vol. 6, N 6. – P. 639-644.
57. Comparison of the effect of adenoviral delivery of three superoxide dismutase genes against hepatic ischemia-reperfusion injury / M. D. Wheeler [et al.] // Hum. Gene Ther. – 2001. – Vol. 12, N 18. – P. 2167-2177.
58. Inactivation of extracellular superoxide dismutase contributes to the development of high-volume hypertension / O. Jung [et al.] // Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. – 2007. – Vol. 27, N 3. – P.470-477.
59. Kowluru, R.A. Role of mitochondrial superoxide dismutase in the development of diabetic retinopathy / R. A. Kowluru, L. Atasi, Y. S. Ho // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2006. – Vol. 47, N 4. – P. 1594-1599.
60. Reduction of renal superoxide dismutase in progressive diabetic nephropathy / H. Fujita [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol. 20, N 6. – P. 1303-1313.
61. Radomski, M. W. Comparative pharmacology of endothelium-derived relaxing factor, nitric oxide and prostacyclin in platelets/ M.W. Radomski, R.M. Palmer, S. Moncada // Br. J. Pharmacol. – 1987. – Vol. 92, N 1. – P. 181-187.
62. Rubanyi, G.M. Endothelium-derived relaxing and contracting factors / G. M. Rubanyi // J. Cell Biochem. – 1991. – Vol. 46, N 1. – P. 27-36.
63. Role of nitric oxide and other endothelium-derived factors / E. Stankevicius [et al.] // Medicina. – 2003. – Vol. 39, N 4. – P. 333-341.
64. Неверов, П.С. Теоретическое обоснование и исследование возможностей совершенствования патогенетического лечения острого панкреатита / П.С. Неверов, Г. Г. Кондратенко, В. С. Кипель. – Минск: БГМУ, 2008.
65. Inactivation of catecholamines by superoxide gives new insights on the pathogenesis of septic shock / H. Macarthur [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2000. – Vol. 97, N 17. – P. 9753-9758.
66. Бардычев, М. С. Лучевые циститы и их лечение с применением гепона – иммуномодулятора с противовоспалительной активностью / М. С. Бардычев, О. В. Терехов // Фарматека: Межд. мед. журн. – 2004. – № 12. – С. 65-68.
67. Влияние экзогенной супероксиддисмутазы на активность супероксиддисмутазы в нейтрофилах и мононуклеарах у больных острым гепатитом / М. В. Коробова [и др.] // Биомед. журн.: Medline.ru. – Т. 5. – Ст. 7. – С. 36-39.
68. Керимов, З. А. Интраартикулярное применение супероксиддисмутазы / орготеина / в терапии ревматоидного артрита и деформирующего остеоартроза / З. А. Керимов // Локальная терапия при ревматических заболеваниях: материалы всес. конф. ревматологов. – М., 1988. – С. 14.
69. Зайцев, В. Г. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия / В. Г. Зайцев, О. В. Островский, В. И. Закревский // Эксперим. клин. фармакол. – 2003. – Т. 66, №. 4. – С. 66-70.

Поступила 14.09.2009 г.
Принята в печать 07.12.2009 г.

© АКСТИЛОВИЧ И.Ч., 2009

АРТЕРИИ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА

АКСТИЛОВИЧ И.Ч.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Резюме. Топография артерий головки поджелудочной железы человека отличается значительной вариабельностью, что необходимо учитывать при хирургических вмешательствах. На 55 органокомплексах желудочно-кишечного тракта людей изучали анатомию артерий головки поджелудочной железы, с применением методов препарирования, полихромной инъекции артерий органа красящими растворами на желатине, рентгеноангиографии, морфометрии, мультиспиральной компьютерной томографии. В результате исследования установлено, что основными артериями головки поджелудочной железы человека являются гастродуоденальная артерия и передняя верхняя панкреатодуоденальная (обе 100% случаев), а также задняя верхняя панкреатодуоденальная артерия (92,7%), передняя нижняя панкреатодуоденальная артерия (98,2%) и задняя нижняя панкреатодуоденальная артерия (87,3%). Дополнительными артериями, участвующими в кровоснабжении головки поджелудочной железы человека, являются: в 43,6% случаев артерия головки и шейки поджелудочной железы, в 21,8% – нижняя панкреатическая артерия и в 14,5% – длинная панкреатическая артерия. В головке поджелудочной железы человека можно выделить два региона кровоснабжения – печеночный и верхний брыжеечный, граница между которыми относительно условна и зависит от степени развития анастомозов между артериальными бассейнами обоих сосудов.

Ключевые слова: *артерия, анатомия, поджелудочная железа, анастомоз.*

Abstract. Topography of arteries of the human pancreas head is characterized by significant variability that should be considered during surgical interventions. On fifty-five human organ complexes of the gastrointestinal tract arteries anatomy of the head of pancreas was studied by the methods of preparation, polychromy injections of arteries (coloring solutions on gelatin), radiography, morphometry and multispiral computer tomography. As a result the research it was shown that the main arteries of the human head of pancreas were: gastroduodenal artery and anterior superior pancreatoduodenal artery (both 100% of cases), and also posterior superior pancreatoduodenal artery (92,7% of cases), anterior inferior pancreatoduodenal (98,2% of cases) and posterior inferior pancreatoduodenal (87,3% of cases) arteries. Additional arteries participating in blood supply of the head of pancreas were: artery of pancreas head and neck (43,6% of cases), inferior pancreatic artery and long pancreatic artery (21,8% and 14,5% of cases respectively). Thus, in the persons' pancreas head it is possible to distinguish two regions of blood supply: hepatic and superior mesenteric, the border between which is rather relative and depends on the degree of anastomoses development between arterial pools of both vessels.

По вопросам кровоснабжения головки поджелудочной железы и всего органа в целом единого мнения среди исследователей до настоящего времени нет. Вместе с тем, современная хирургия панкреатодуоденальной области отличается активным внедрением в практику органосохраняющих операций, при которых знание данных вопросов просто необходимо.

Головка поджелудочной железы снабжается кровью из ветвей общей печеночной и верхней брыжеечной артерий [3, 7, 11, 12]. При этом одна группа авторов считает, что кровоснабжение головки поджелудочной же-

Адрес для корреспонденции: *230009, г. Гродно, БЛК-19, 513/2, тел. +375152450587; моб. (029) 780 16 18. – Акстилович И.Ч.*

лезы осуществляется за счет двух, трех или четырех поджелудочно-двенадцатиперстных артерий, образующих две одноименные артериальные дуги [4, 5, 8]. Вторая группа ученых утверждает, что количество поджелудочно-двенадцатиперстных артерий может достигать шести: при этом верхних поджелудочно-двенадцатиперстных артерий встречается от двух до шести, а нижних – от двух до четырех [1, 9, 13, 14]. Другие исследователи полагают, что количество поджелудочно-двенадцатиперстных артерий значительно больше [12].

Авторы различно описывают ветвление, расположение и место отхождения артерий головки поджелудочной железы, а также их анастомозирование. При этом одну и ту же артерию называют по-разному: длинная панкреатическая артерия [7], нижняя передняя поджелудочная артерия [6] или артерия головки и шейки поджелудочной железы [12]; самая верхняя поджелудочная артерия [7] или наивысшая поджелудочная артерия [2]. Цель исследования – установить особенности кровоснабжения головки поджелудочной железы человека.

Методы

Материалом для исследования послужило 55 органокомплексов желудочно-кишечного тракта людей, умерших в возрасте 22-76 лет, причина смерти которых не была связана с патологией органов брюшной полости. Анатомия артерий поджелудочной железы изучалась с применением следующих методов исследования: препарирование, полихромная инъекция артерий органа красящими растворами на желатине, рентгеноангиография, морфометрия, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ).

Результаты и обсуждение

Согласно Международной анатомической терминологии 2003 года с официальным списком эквивалентов [10] были выделены постоянные артерии головки ПЖ (гастродуоденальная артерия, передняя и задняя верхние панкреатодуоденальные артерии, передняя и задняя нижние панкреатодуоденальные артерии), а также артерии, встречающиеся менее часто, – артерия головки и шейки поджелудочной железы, нижняя и длинная панкреатические артерии.

Гастродуоденальная артерия во всех случаях являлась ветвью общей печеночной артерии. Диаметр артерии составляет 3,5±0,1 мм, длина 32,0±0,7 мм; данные МСКТ – диаметр 2,9±0,21 мм. Гастродуоденальная артерия берет начало от общей печеночной, в области привратника у верхнего края головки поджелудочной железы, и располагается между верхней горизонтальной частью двенадцатиперстной кишки и головкой поджелудочной железы. Обычно гастродуоденальная артерия делится на две конечные ветви (85,5% случая): переднюю верхнюю панкреатодуоденальную артерию и правую желудочно-сальниковую артерию. В 9,1% наблюдений конечными ветвями гастродуоденальной артерии являются передняя верхняя панкреатодуоденальная артерия, правая желудочно-сальниковая, а также задняя верхняя панкреатодуоденальная артерии и в 5,5% – передняя и задняя верхние панкреатодуоденальные артерии. В исследовании отмечен один случай: анастомозирование гастродуоденальной артерии с нижними панкреатодуоденальными артериями в области ее деления.

Приводим описание данного случая. Труп мужчины 60 лет. Чревный ствол делится на общую печеночную и селезеночную артерии. Левая желудочная отходит от чревного ствола на 10,1 мм глубже деления предыдущих. Общая печеночная артерия отдает собственную печеночную и гастродуоденальную артерии. При этом гастродуоденальная артерия имеет наружный диаметр 4,3 мм и длину – 74,2 мм. Данная артерия, следуя по передней поверхности головки поджелудочной железы, у ее верхнего края отдает заднюю верхнюю панкреатодуоденальную артерию, у нижнего края делится на правую желудочно-сальниковую артерию и незначительных размеров переднюю верхнюю панкреатодуоденальную, у места деления анастомозирует с передней нижней панкреатодуоденальной артерией. Последняя, имея наружный диаметр 3,2 мм и длину 21,1 мм, отходит от передней полуокружности верхней брыжеечной артерии. От

задней полуокружности верхней брыжеечной артерии отходит нижняя задняя панкреатодуоденальная артерия, которая делится на переднюю и заднюю ветви. Наружный диаметр нижней задней панкреатодуоденальной артерии равен 3,3 мм, длина – 8,4 мм (рис. 1).

Рис. 1. Препарат артерий поджелудочной железы 60-летнего мужчины. Вид спереди. Условные обозначения: 1 – чревный ствол, 2 – селезеночная артерия, 3 – общая печеночная артерия, 4 – гастродуоденальная артерия, 5 – правая желудочно-сальниковая артерия, 6 – передняя верхняя панкреатодуоденальная артерия, 7 – передняя нижняя панкреатодуоденальная артерия, 8 – верхняя брыжеечная артерия, 9 – задняя ветвь задней нижней панкреатодуоденальной артерии, 10 – передняя ветвь задней нижней панкреатодуоденальной артерии.

Передняя верхняя панкреатодуоденальная артерия во всех случаях отходит от гастродуоденальной и имеет диаметр 1,9±0,05 мм, (по данным МСКТ: диаметр – 1,8±0,13 мм). В 14,5% случаев артерия берет начало от гастродуоденальной совместно с задней верхней панкреатодуоденальной артерией.

Ход артерии не всегда постоянен (из 19 анатомических наблюдений): в 36,8% случаев передняя верхняя панкреатодуоденальная артерия следует по передней поверхности головки поджелудочной железы из них, в 71,4% достигнув нижнего края головки, теряется в ее паренхиме. В 63,2% наблюдений артерия, располагаясь на передней поверхности головки железы, после своего начала от гастродуоденальной артерии поворачивает вправо. Далее на уровне верхней и средней трети нисходящей части двенадцатиперстной кишки передняя верхняя панкреатодуоденальная артерия направляется вниз, при этом в 47,4% случаев в борозде между двенадцатиперстной кишкой и головкой поджелудочной железы и в 15,8% – по передней поверхности головки ближе к ее правому краю. На уровне перехода нисходящей части двенадцатиперстной кишки в ее нижнюю горизонтальную (в 63,2% случаев) артерия прикрыта тканью железы, что делает затруднительным ее обнаружение (рис. 2). Данный слой ткани железы (mentum или «подбородок»), как указал Nagai, H. [15], нависает, как «козырек», над передней артериальной аркадой, в образовании которой участвует передняя верхняя панкреатодуоденальная артерия, и как бы прижимает сосудистую дугу к нисходящей час-

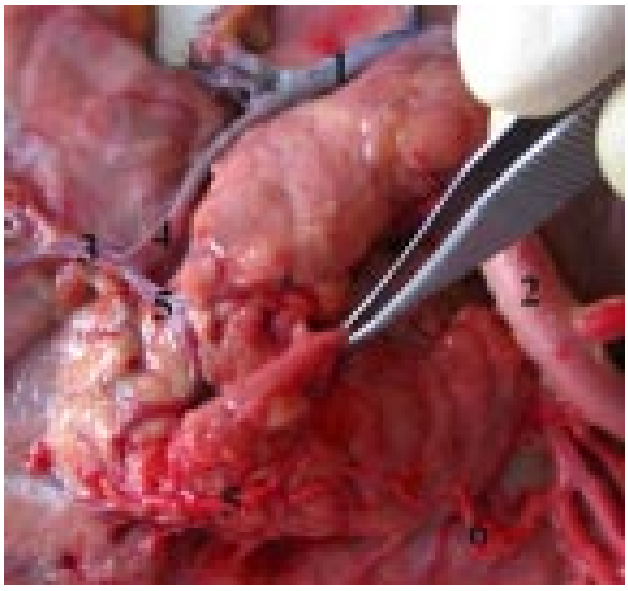

Рис. 2. Органокомплекс (поджелудочная железа и двенадцатиперстная кишка) 46-летней женщины. Вид спереди. Нижний край головки поджелудочной железы приподнят. Условные обозначения: 1 – общая печеночная артерия, 2 – верхняя брыжеечная артерия, 3 – правая желудочно-сальниковая артерия, 4 – гастродуоденальная артерия, 5 –передняя верхняя панкреатодуоденальная артерия, 6 – передняя нижняя панкреатодуоденальная артерия.

ти двенадцатиперстной кишки, прикрывая тем самым переднюю верхнюю панкреатодуоденальную артерию и частично верхний контур передней стенки двенадцатиперстной кишки. Ни в одном из указанных случаев передняя верхняя панкреатодуоденальная артерия не была полностью погружена в ткань.

В 10,9% наблюдений передняя верхняя панкреатодуоденальная артерия отдает левую ветвь и в 1,8% правую. В большинстве случаев (96,4%) передняя верхняя панкреатодуоденальная артерия в месте перехода нисходящей части двенадцатиперстной кишки в нижнюю горизонтальную анастомозирует с отходящей от верхней брыжеечной артерии одноименной нижней артерией, формируя вдоль головки поджелудочной железы переднюю анастомотическую дугу (рис. 6).

Задняя верхняя панкреатодуоденальная артерия в исследовании была выявлена в 92,7% случаев. Ее диаметр равен 1,8±0,1 мм, (по данным МСКТ: диаметр – 1,3±0,2 мм). Из отмеченных случаев в 84,3% наблюдений данная артерия отходит от гастродуоденальной артерии, на 15,5±1,2 мм выше места образования ее конечных ветвей. Задняя верхняя панкреатодуоденальная артерия, следуя по задней поверхности головки поджелудочной железы, в 37,3% случаев отдает свои ветви в паренхиму органа, при этом в 63,2% – правую и левую ветви, в 26,3% – только правую и 10,5% – только левую ветвь. Передняя нижняя панкреатодуоденальная артерия отмечена в 98,2% наблюдений, диаметром 1,6±0,1 мм, (по данным МСКТ: диаметр – 1,7±0,1 мм). Артерия в 35,2% случаев начинается от верхней брыжеечной артерии самостоятельно, в остальных наблюдениях совместно с другими артериями: в 38,9% – с задней нижней панкреатодуоденальной артерией и тонкокишечной, в 22,2% – только с задней нижней панкреатодуоденальной и в 3,7% – с тонкокишечной артерией. Артерия в большинстве случаев располагается в борозде между нижней горизонтальной частью двенадцатиперстной кишки и головкой поджелудочной железы.

Задняя нижняя панкреатодуоденальная артерия наблюдалась в наших исследованиях в 87,3% случаев. Ее диаметр равен 1,5±0,01 мм, длина 32,5±1,9 мм. Задняя нижняя панкреатодуоденальная артерия берет начало от верхней брыжеечной артерии. Отмечено три варианта ее отхождения: в 43,8% случаев артерия отходит от верхней брыжеечной совместно с передней нижней панкреатодуоденальной и тонкокишечной артериями, в 31,3% – от верхней брыжеечной артерии самостоятельно и в 25% случаев вместе с передней нижней панкреатодуоденальной артерией. Задняя нижняя панкреатодуоденальная артерия может делиться на переднюю и заднюю ветви, что наблюдалось в 6,4% случаев, отдавать только переднюю ветвь – 8,5% или заднюю – 2,1%. Располагается задняя нижняя панкреатодуоденальная артерия на задней поверхности головки поджелудочной железы (рис. 3).

В 56,4% случаев анастомозируя между собой, задние верхняя и нижняя панкреатодуоденальные артерии образуют заднюю анастомотическую дугу. Как вариант кровоснаб-

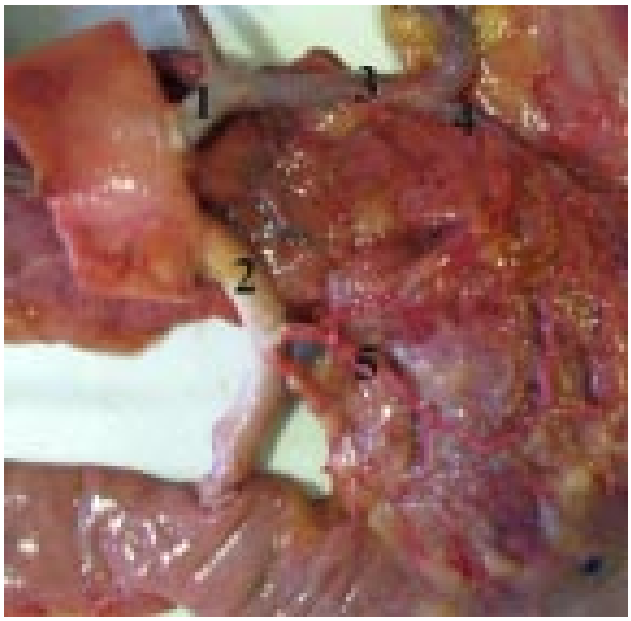

Рис. 3. Органокомплекс (поджелудочная железа и двенадцатиперстная кишка) 57-летней женщины. Вид сзади. Условные обозначения: 1 – чревный ствол, 2 – верхняя брыжеечная артерия, 3 – общая печеночная артерия, 4 – задняя верхняя панкреатодуоденальная артерия, 5 – задняя нижняя панкреатодуоденальная артерия.

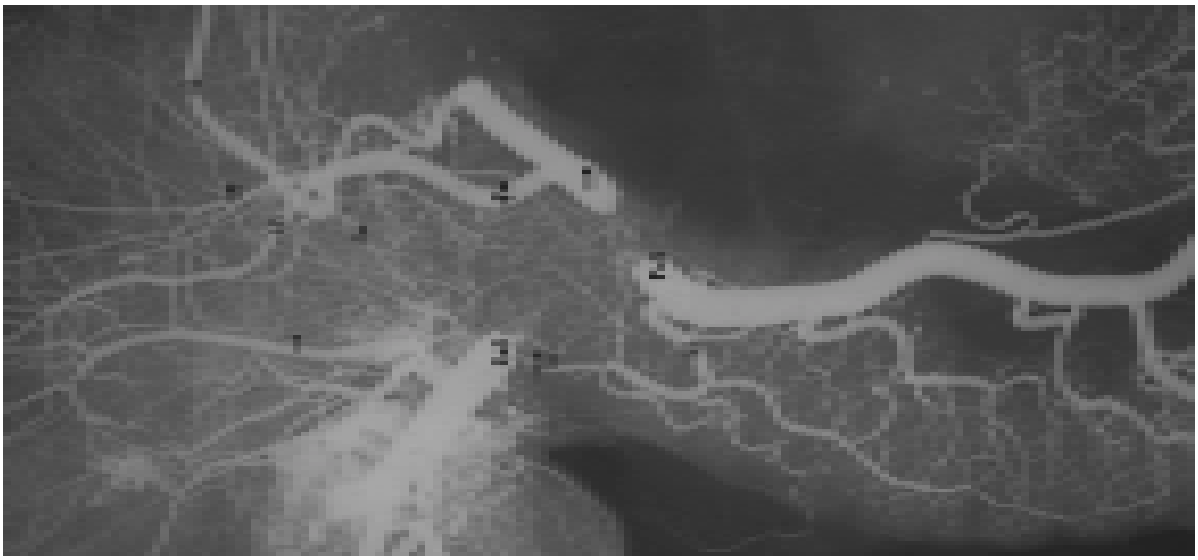

Рис. 4. Рентгенангиограмма сосудов поджелудочной железы. Вид спереди.
Условные обозначения: 1 – общая печеночная артерия, 2 – селезеночная артерия, 3 – верхняя брыжеечная артерия, 4 – гастродуоденальная артерия, 5 – передняя верхняя панкреатодуоденальная артерия, 6 – задняя верхняя панкреатодуоденальная артерия, 7 – задняя нижняя панкреатодуоденальная артерия, 8 – артерия головки и шейки поджелудочной железы, 9 – дорсальная панкреатическая артерия, 10 – правая ветвь дорсальной панкреатической артерии, 11 – правая желудочно-сальниковая артерия, самостоятельно начинающаяся от общей печеночной артерии.

жения головки поджелудочной железы, в нашем исследовании обнаружен анастомоз между передней и задней нижними панкреатодуоденальными артериями, отходящими общим стволом от верхней брыжеечной артерии (рис. 4). Данный анастомоз имеет вид замкнутого артериального кольца и располагается в нижней части головки поджелудочной железы. Передняя верхняя панкреатодуоденальная артерия, истончаясь, теряется в ткани железы на уровне перехода нисходящей части двенадцатиперстной кишки в нижнюю горизонтальную часть, а задняя верхняя панкреатодуоденальная артерия анастомозирует с одноименной нижней от верхней брыжеечной артерии на границе верхней и нижней части головки поджелудочной железы.

Артерия головки и шейки поджелудочной железы нами выявлена в 43,6% случаев (рис. 4). Диаметр данной артерии составил 1,2±0,1 мм, длина – 4,5±2,1 мм. В 66,7% случаев артерия головки и шейки поджелудочной железы берет начало от гастродуоденальной артерии (у самого ее деления на конечные ветви) и в 33,3% – от передней верхней панкреатодуоденальной артерии (у самого ее начала). Артерия головки и шейки поджелудочной железы следует по передней поверхности головки железы в сторону тела органа и, кровоснабжая нижний край шейки, анастомозирует с правой ветвью дорсальной панкреатической артерии. В результате этого образуется анастомотическая дуга (аркада), проходящая вдоль головки, шейки и начального отдела тела поджелудочной железы. Кроме того, в нашем исследовании отмечен случай формирования анастомоза между артерией головки и шейки поджелудочной железы и длинной панкреатической артерией. Длинная панкреатическая артерия впервые описана Кульчицким К. И. [3]. В исследовании данная артерия отмечена в 14,5% случаев. Диаметр артерии равен 1,6±0,2 мм, длина – 25,9±9,2 мм. Длинная панкреатическая артерия в 62,5% берет начало от передней верхней панкреатодуоденальной артерии и в 37,5% – от гастродуоденальной артерии. Данная артерия одна из немногих, которая участвует в кровоснабжении как головки поджелудочной железы, так и шейки, и тела, и даже хвоста органа. Артерия изначально следует по передней

Рис. 5. Органокомплекс (поджелудочная железа и селезенка). Труп 50-летней женщины. Вид спереди. Условные обозначения: 1 – селезеночная артерия, 2 – гастродуоденальная артерия, 3 – передняя верхняя панкреатодуоденальная артерия, 4 – правая желудочно-сальниковая артерия, 5 – длинная панкреатическая артерия, 6 – селезенка.

поверхности головки поджелудочной железы, затем по нижнему краю шейки, а в области тела железы – по ее задней поверхности вдоль нижнего края. Длинная панкреатическая артерия образует вдоль нижнего края поджелудочной железы продольную артериальную магистраль и по ходу анастомозирует с панкреатическими ветвями от селезеночной артерии. В 62,5% случаев наблюдалось одновременное присутствие длинной панкреатической и дорсальной панкреатической артерии, которые анастомозируют между собой во всех отмеченных случаях.

Нами выделено три варианта длинной панкреатической артерии. Первый (37,5%): длинная панкреатическая артерия одним стволом располагается вдоль нижнего края поджелудочной железы, больше к задней ее поверхности шейки, тела и хвоста (рис. 5).

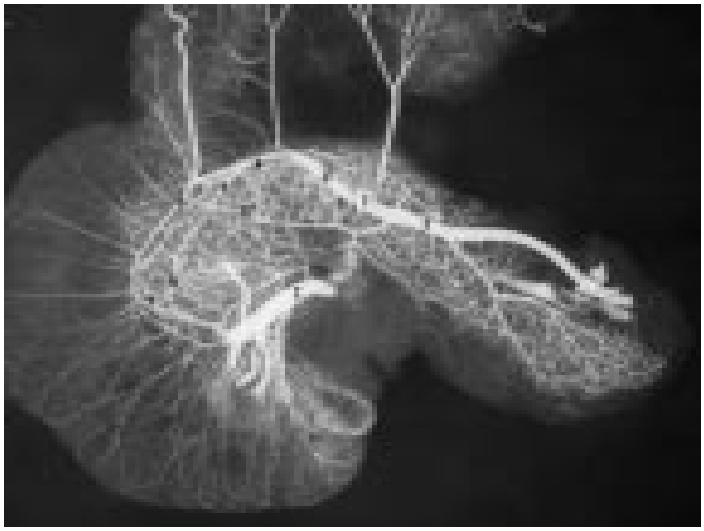

Рис. 6. Рентгенангиограмма сосудов поджелудочной железы. Вид спереди. Условные обозначения: 1 – чревный ствол, 2 – верхняя брыжеечная артерия, 3 – селезеночная артерия, 4 – общая печеночная артерия, 5 – гастродуоденальная артерия, 6 – передняя верхняя панкреатодуоденальная артерия, 7 – передняя нижняя панкреатодуоденальная артерия, 8 – задняя нижняя панкреатодуоденальная артерия, 9 – задняя верхняя панкреатодуоденальная артерия, 10 – нижняя панкреатическая артерия, 11 – длинная панкреатическая артерия.

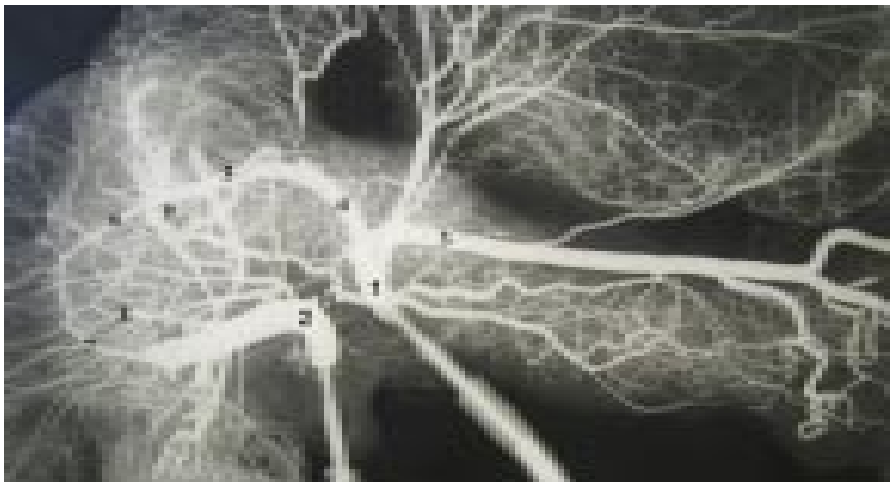

Рис. 7. Рентгенангиограмма сосудов поджелудочной железы. Вид спереди.
Условные обозначения: 1 – чревный ствол, 2 – верхняя брыжеечная артерия, 3 – селезеночная артерия, 4 – общая печеночная артерия, 5 – гастродуоденальная артерия, 6 – передняя верхняя панкреатодуоденальная артерия, 7 – передняя нижняя панкреатодуоденальная артерия, 8 – задняя нижняя панкреатодуоденальная артерия, 9 – задняя верхняя панкреатодуоденальная артерия, 10 – нижняя панкреатическая артерия.

Второй (37,5%): длинная панкреатическая артерия в области шейки делится на две-три ветви, которые следуют к хвосту поджелудочной железы, образуя анастомозы по ходу. Третий (25%): артерия, минуя шейку поджелудочной железы, разветвляется на несколько ветвей, таким образом усиленно кровоснабжая начальную часть тела поджелудочной железы, затем одним стволом следует вдоль его нижнего края, анастомозируя с панкреатическими ветвями от селезеночной артерии (рис. 6).

В 21,8% исследований кровоснабжение головки дополнительно осуществлялось за счет нижней панкреатической артерии, отходящей от передней полуокружности верхней брыжеечной артерии и являющейся ее первой ветвью. Нижняя панкреатическая артерия может участвовать в кровоснабжении только головки поджелудочной железы или одновременно головки, тела и хвоста органа. В первом случае (25%) нижняя панкреатическая артерия, после отхождения от верхней брыжеечной артерии, делится на две ветви, которые, направляясь внутрь паренхимы головки поджелудочной железы, образуют множество анастомозов с панкреатодуоденальными артериями (рис. 6). Во втором случае (75%) артерия принимает участие в кровоснабжении всех отделов поджелудочной железы. Из них в 55,6% наблюдений нижняя панкреатическая артерия, начинаясь от передней полуокружности верхней брыжеечной артерии, у нижнего края шейки поджелудочной железы веерообразно делится на несколько более мелких ветвей (рис.7, 8).

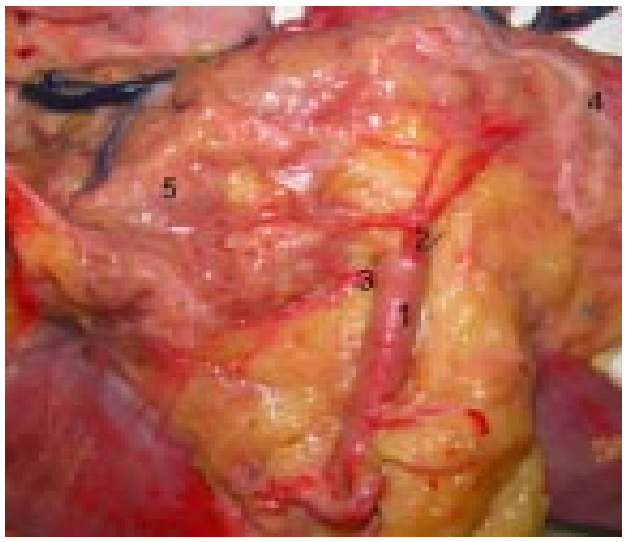

Рис. 8. Органокомплекс (поджелудочная железа и двенадцатиперстная кишка). Вид спереди.
Условные обозначения: 1 – верхняя брыжеечная артерия, 2 – нижняя панкреатическая артерия, 3 – общий ствол передней и задней нижних панкреатодуоденальных артерий, 4 – тело поджелудочной железы, 5 – головка поджелудочной железы.

Нижняя панкреатическая артерия, делясь на несколько ветвей, образует анастомозы как с артериями головки поджелудочной железы, так и с панкреатическими ветвями селезеночной артерии.

Заключение

1. Топография артерий головки поджелудочной железы человека отличается значительной вариабельностью, что необходимо учитывать при хирургических вмешательствах.

2. Основными артериями головки поджелудочной железы человека являются гастродуоденальная артерия и передняя верхняя панкреатодуоденальная (обе 100% случаев), а также передняя нижняя панкреатодуоденальная артерия (98,2%), задняя верхняя панкреатодуоденальная артерия (92,7%) и задняя нижняя панкреатодуоденальная артерия (87,3%).

3. Дополнительными артериями, участвующими в кровоснабжении головки поджелудочной железы человека, являются: в 43,6% случаев артерия головки и шейки поджелудочной железы, в 21,8% – нижняя панкреатическая артерия и в 14,5% – длинная панкреатическая артерия.

4. В головке поджелудочной железы человека можно выделить два региона кровоснабжения – печеночный и верхний брыжеечный, граница между которыми относительно условна и зависит от степени развития анастомозов между артериальными бассейнами обоих сосудов.

Литература

1. Аганезов, С.А. Поджелудочно-двенадцатиперстные артерии и вена / С.А. Аганезов // Сб. науч. тр. / Первый Ленинградский ин-т. – Ленинград, 1959. – Вып. 2: Вопросы анатомии и оперативной хирургии. – С. 83-92.
2. Беляев, М.П. Клиническое значение вариантной анатомии чревного ствола / М.П. Беляев // Актуальные проблемы лимфологии и ангиологии / М.П. Беляев [и др.]; под. ред. Выренкова Ю.Е. –1981. – С. 104-106.
3. Войленко, В. Н. Хирургическая анатомия поджелудочной железы / В.Н. Войленко // Атлас операций на брюшной стенке и органах брюшной полости [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.uroweb.ru/catalog/med lib/oper atl/chapter 14 02.htm. Дата доступа: 18. 02. 2008.
4. Золотко, Ю.Л. Поджелудочная железа / Ю.Л. Золотко / / Атлас топографической анатомии человека: в 3 ч . – Москва, 1967 – Ч. 2 – С. 205-208.
5. Ибадов, Н.А. Артериальное кровоснабжение двенадцатиперстной кишки человека / Н.А. Ибадов // За социальное здравоохранение Узбекистана. – Узбекистан, 1955. – № 3. – С. 65-69.
6. Кованов, В.В. Хирургическая анатомия брюшной аорты и ее ветвей. / В.В. Кованов // Хирургическая анатомия артерий человека: монография / В.В. Кованов [и др.]; под. ред. Е. Б. Сафьянникова. – М., 1974. – Гл. 5. – С. 189-268.
7. Кульчицкий, К.И. Кровоснабжение двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы / К.И. Кульчицкий // Кровоснабжение органов пищеварительного тракта / К.И. Кульчицкий [и др.]; под. ред. И.Е. Кефели. – Киев, 1969. – Гл. 8. – С. 121-155.
8. Лейцингер, Н.Р. Кровеносные сосуды поджелудочной железы / Н.Р. Лейцингер // Сб. науч. тр. Смоленского государственного медицинского института. – Смоленск, 1955. – Т. 5 – С. 90-99.
9. Маслов, С.И. Различия анатомического строения и топографии поджелудочно-двенадцатиперстных кровеносных сосудов / С.И. Маслов // Компенсаторно-репаративные реакции, пересадка и консервация тканей. Хирургическая анатомия сосудистой системы. – Ленинград, 1962. – С. 361- 369.
10. Международная анатомическая терминология 2003г., с официальным списком эквивалентов: справочник / ред.-сост. Л.Л. Колесникова. – М.: 2003. – 424 с.
11. Резекция поджелудочной железы / В.Ф. Парфентьева [и др.]; под общ. ред. Л. Шварц. – Кишинев: Картя Молдовеняскэ, 1972. – 173 с.
12. Рылюк, А.Ф. Варианты кровоснабжения поджелудочной железы / А.Ф. Рылюк [и др.] // Мн. – Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск [Электронный ресурс]. – www.bsmu.edu.ua/files/CAS/CAS-2003-02-03/CAS-2003-. Дата доступа: 18.02.2008
13. Самодуров, А.С. Артерии поджелудочной железы человека / А.С. Самодуров // Сб. науч. тр. Ростовского государственного медицинского института. – Ростов-на-Дону, 1961. – Кн. 16: Вопросы кровообращения. – С. 29-33.
14. Шадрина, Н.С. Особенности артериального кровоснабжения головки поджелудочной железы человека / Н.С. Шадрина // Сб. науч. тр. / Архангельск, 1964. – Т. 1. – С. 42-50.
15. Nagai, H. Configurational anatomy of the pancreas: its surgical relevance from ontogenetic and comparative-anatomical viewpoints. / H. Nagai // J Hepatobiliary Pancreat Surg. – 2003. – № 10. – P. 48-56.

Поступила 14.10.2009 г.
Принята в печать 07.12.2009 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ЭРОЗИЙ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ПОЛИПА ЛУКОВИЦЫ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

КОНОРЕВ М.Р., МАТВЕЕНКО М.Е., МАЛАШЕНКО С.В., ЗАРЕМБО С.А., ШКУДНОВ А.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Определена взаимосвязь между полипами луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК) и появлением эрозий в слизистой оболочке (СО) полипа. Проведено ретроспективное 10-летнее исследование 97 пациентов с эндоскопическими полипами ДПК (средний возраст 57,3±15,2 года; 57 мужчин и 40 женщин). Всего обследовано 75757 пациентов. Проведено эндоскопическое и морфологическое исследование полипов луковицы ДПК. Участки желудочной метаплазии (ЖМ) в ДПК выявлялись окраской ШИК – альциановым синим. Эрозии в слизистой оболочке полипа ДПК диагностировались эндоскопическим и морфологическим методом. При морфологическом исследовании полипов луковицы ДПК (n=81) истинные полипы диагностированы у 36 (44,4%), опухоли – у 21 (26,0%), неизмененная слизистая оболочка ДПК – у 24 (29,6%) человек. Эрозии в СО обнаружены у 13 пациентов (гипер- и метапластические полипы – 11 (84,6%), опухоли – 1 (7,7%), неизмененная СО луковицы ДПК – 1 (7,7%) человек. *H.pylori* (Hp) и эрозии обнаружены в СО метапластического полипа соответственно у 4 (26,7%) и 10 (66,7%) из 15 пациентов. Установлены достоверные различия (P<0,01) по частоте выявления эрозий в СО метапластического полипа луковицы ДПК (66,7%; 95% ДИ: 42,9-90,6%) по сравнению с гиперпластическими полипами (4,8%; 95% ДИ: 0,01-13,9%), эпителиальными опухолями (5,0%; 95% ДИ: 0,01-14,6 %), неизмененной СО ДПК (4,2%; 95% ДИ: 0,01-12,2%). Наличие метапластического полипа луковицы ДПК приводит к повышению абсолютного риска появления эрозий в СО полипа на 61,9% (95% ДИ: 35,9-87,9%), относительного риска появления эрозий – в 12,9 раза. Персистенция Hp в слизистой оболочке метапластического полипа луковицы ДПК приводит к увеличению абсолютного риска появления эрозий в СО полипа на 71,9% (95% ДИ: 27,9-100,0%), относительного риска появления эрозий – в 23,2 раза.

Ключевые слова: *12-перстная кишка, полипы, желудочная метаплазия, H.pylori.*

Abstract. The interrelation between polyps of duodenal bulb and the occurrence of erosions in duodenal mucosa of polyp was determined. Retrospective ten-year research of 97 patients with endoscopy of duodenal polyps was carried out (the mean age was 57.3 ± 15.2 years; 57 males/40 females). In all 75757 patients were examined. Endoscopy and morphological research of polyps of duodenal bulb was carried out. Gastric metaplasia in duodenal mucosa was stained with alcian blue periodic acid Schiff. Erosions in mucosa of duodenal polyp were diagnosed by means of endoscopy and morphological method. On morphological research of polyps of duodenal bulb (n=81) hyperplastic (metaplastic) polyps were diagnosed in 36 (44.4%) persons, tumours – in 21 (26.0%) persons, unchanged duodenal mucosa – in 24 (29.6%) persons. Erosions of duodenal mucosa of polyp were found out in 13 patients (hyperplastic and metaplastic polyps – 11 (84.6%) patients, tumours – 1 (7.7%), unchanged duodenal mucosa – 1 (7.7%) patient). H.pylori (Hp) and erosions were found out in duodenal mucosa of metaplastic polyp in 4 (26.7%) and 10 (66.7%) from 15 patients accordingly. Reliable differences (P < 0.01) in frequency of revealing the erosions in mucosa of metaplastic polyp of duodenal bulb (66.7%; 95% CI: 42.9% - 90.6%) in comparison with hyperplastic polyps (4.8%; 95% CI: 0.01% - 13.9%), epithelial tumours (5.0%; 95% CI: 0.01% - 14.6%), and unchanged duodenal mucosa (4.2%; 95% CI: 0.01% - 12.2%) were determined. The presence of metaplastic polyp in duodenal bulb results in the increase of absolute risk of occurrence of erosions in duodenal mucosa of polyp by 61.9% (95% CI: 35.9% - 87.9%), relative risk of occurrence of erosion - 12.9 times as much. The persistence of Hp in duodenal mucosa of metaplastic polyp results in the increase of absolute risk of occurrence of erosions in duodenal mucosa of polyp by 71.9% (95% CI: 27.9% - 100.0%), rela-tive risk of occurrence of erosions - 23.2 times as much.

Адрес для корреспонденции: *210602, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, тел. +375 212 211 387. – Конорев М.Р.*

Термин «полип двенадцатиперстной кишки» – понятие, обозначающее макроскопическое образование, выступающее в просвет кишки относительно нормальной слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (ДПК). Структуру таких образований можно установить только по результатам морфологического исследования. Таким образом, «полип» представляет собой чисто макроскопический термин. В ряде случаев в слизистой оболочке полипа появляются эрозии, которые могут осложниться кровотечением. Наиболее изучены полипы желудка, которые встречаются у 8-9% больных, подвергшихся эндоскопическому исследованию [1, 13]. К настоящему времени полипы двенадцатиперстной кишки изучены недостаточно. Таким образом, клинико-морфологическое исследование дуоденальных полипов и определение риска развития эрозий в слизистой оболочке полипа представляют собой актуальную проблему. Выбранная тема является приоритетной в прикладных исследованиях и в таком объеме выполняется впервые не только в Республике Беларусь, но и за рубежом.

Цель исследования заключалась в определении взаимосвязи между гиперпластическими, метапластическими полипами луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК) и появлением эрозий в слизистой оболочке полипа.

Методы

Проведено ретроспективное, когортное исследование, согласно принципам доказательной медицины [5, 9]. Морфологическое изучение полипов двенадцатиперстной кишки проведено у 97 пациентов, проходивших эндоскопическое обследование желудка и ДПК. Отбор проводился методом сплошной случайной выборки [7] из 75757 пациентов, подвергшихся эндоскопическому обследованию желудка и ДПК в период с 1997 по 2009 год. У когорты пациентов с дуоденальными полипами (n=97) ретроспективно проводилась оценка результатов эндоскопических исследований желудка и ДПК в предыдущие 10 лет с момента диагностики полипа.

Всем пациентам (n=97) сделана фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) и произведена прицельная биопсия из слизистой оболочки желудка и ДПК, а также из полипа двенадцатиперстной кишки с последующим гистологическим исследованием биоптата. Эндоскопическую оценку слизистой оболочки гастродуоденальной зоны проводили визуально в соответствии с эндоскопическим разделом Хьюстонской модификации Сиднейской классификации хронического гастрита (отек, гиперемия, ранимость слизистой оболочки, экссудат, плоские эрозии, приподнятые эрозии, гиперплазия складок, атрофия складок, видимость сосудистого рисунка, подслизистые кровоизлияния) [19]. Оценка морфологических изменений слизистой оболочки желудка проведена по визуально-аналоговой шкале с использованием морфологических критериев и градаций Хьюстонской модификации Сиднейской классификации хронического гастрита (активность, воспаление, атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия, *H.pylori*) [18]. Оценку проводили по 4-балльной шкале: нормальная слизистая оболочка – 1, слабая степень изменения слизистой оболочки – 2, умеренная – 3 и выраженная – 4. При гистологическом исследовании слизистой оболочки ДПК дополнительно учитывались следующие показатели: уплощение энтероцитов и их десквамация, укорочение ворсинок (гиперплазия и атрофия), углубление и уменьшение количества крипт, метаплазия слизистой оболочки по желудочному типу [10]. Оценку площади распространения желудочной метаплазии (ЖМ) проводили по 5-балльной шкале: 1 балл – нет желудочной метаплазии, 2 балла – желудочная метаплазия занимает до 5% площади видимой слизистой оболочки ДПК, 3 балла – 5-25%, 4 балла – 25-50% и 5 баллов – более 50% площади видимой слизистой оболочки ДПК [17]. Оценку морфологических изменений слизистой оболочки полипа ДПК проводили согласно гистологической классификации опухолей тонкого кишечника (эпителиальные и неэпителиальные опухоли ДПК, полипы ДПК [20]).

Гистологические срезы толщиной 5-6 мкм окрашивали по методу Романовского-Гим-

зе, гематоксилином и эозином по общепринятым методикам. Участки желудочной метаплазии ДПК выявляли окраской ШИК - альциановым синим pH 1,0 и 2,5. В каждом срезе изучали все поля зрения при большом увеличении. Диагностику *H.pylori* (Hp) осуществляли морфологическим методом (окраска по Романовскому-Гимзе с использованием стандартной визуально-аналоговой шкалы) согласно определителю бактерий Берджи под иммерсионным увеличением (10x100) [11]. Степень обсемененности Hp, согласно гистологическому разделу Сиднейской классификации [18], определяли по 4-балльной шкале: отсутствие бактерий – 1, только немногочисленные бактерии фокально – 2, умеренное количество бактерий в нескольких областях – 3, изобилие бактерий в большинстве областей – 4.

Для обработки данных на персональном компьютере использовался пакет программ статистического анализа «STATISTICA» 6.0 [2, 3, 6, 8]. Анализ соответствия вида распределения количественных данных закону нормального распределения выполнялся с помощью критерия Шапиро-Уилка (W-критерий). Для описания вариационных рядов в случае нормального распределения признака применялись выборочная средняя (X), 95% доверительных интервал (95% ДИ), стандартное отклонение (σ), ошибка средней (s_x), минимальное (Min) и максимальное (Max) значение признака. Для сравнительного анализа симметричных вариационных рядов использовался критерий Стьюдента (t). При отклонении значений признака от нормального распределения для описательной статистики применялось определение минимального (Min) и максимального (Max) значений, медианы (Me), 25-го и 75-го квартилей (P25 и P75), для сравнительного анализа – критерий Манна-Уитни, Краскелла-Уоллиса (z), для корреляционного анализа – критерий Кендалл тау (τ). Качественные характеристики сравнивались с использованием χ^2. Для относительных частот определялся 95% доверительный интервал. Вероятность справедливости нулевой гипотезы признавалась при значениях $P > 0,05$. Для оценки размера выборки и различий в группах были использованы тесты расхождения между двумя средними (Difference tests) [12].

Анализ частоты выявления эрозий в слизистой оболочке полипа проводили в общей группе пациентов с дуоденальными полипами (n=97) и в группе пациентов с гиперпластическими и метапластическими полипами луковицы ДПК (n=36), с заполнением всех четырех полей (a,b,c,d) таблицы 2x2 [3, 7, 8] (Таблица 1).

Результаты и их обсуждение

Из 75757 пациентов, подвергшихся эндоскопическому обследованию, полипы в ДПК обнаружены у 97 (0,13%) человек (возраст 18-84 года; средний возраст – 57,3±15,2 года; соотношение мужчин и женщин 57/40).

При фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) полипы луковицы ДПК (проксимальный отдел) обнаружены у 81 (83,5%; 95% ДИ 76,1-90,9%) пациентов, постбульбарного

Таблица 1

Стандартная таблица для определения операционных характеристик прогностического фактора [Платонов, с.36, таблица]

Исход заболевания	Прогноз (на основании значения некоторого фактора)		Всего
	неблагоприятный	благоприятный	
Неблагоприятный	a	c	a+b
Благоприятный	b	d	c+d
Всего	a+c	b+d	a+b+c+d

Примечание: a – число истинно положительных прогнозов (ИП); b – число ложноположительных прогнозов (ЛП); c – число ложноотрицательных прогнозов (ЛО); d – число истинно отрицательных прогнозов (ИО).

(дистального) отдела ДПК – у 11 (11,3%; 95% ДИ 5,0-17,6%) и зоны большого дуоденального соска – у 5 (5,2%; 95% ДИ 0,8-9,6%) человек. Сидячие полипы (основание прилежит к стенке кишки) выявлены у 12 (12,4%; 95% ДИ 5,8-19,0%) человек, полипы на ножке (педункулярные, у которых имеется прослойка слизистой оболочки между полипом и стенкой кишки) – у 85 (87,6%; 95% ДИ 81,0-94,2%) пациентов.

При морфологическом исследовании биопсийного материала из полипа, обнаруженного при эндоскопическом исследовании (n=97), полипы ДПК диагностированы у 41 (42,3%; 95% ДИ 32,5-52,1%) человека (гиперпластические – у 23 (23,7%; 95% ДИ 15,2-32,2%), метапластические – у 18 (18,6%; 95% ДИ 10,9-26,3%) человек), эпителиальные опухоли – у 25 (25,8%; 95% ДИ 17,1-34,5%) человек (тубулярная аденома без дисплазии – у 15 (15,5%; 95% ДИ 8,3-22,7%), тубулярная аденома с дисплазией – у 9 (9,3%; 95% ДИ 3,5-15,1%), карциноид – у 1 (1,0%; 95% ДИ 0,01-3,0%) человека), неэпителиальные опухоли (липома подслизистого слоя) – у 1 (1,0%; 95% ДИ 0,01-3,0%) человека, неизмененная слизистая оболочка с наличием воспаления – у 30 (30,9%; 95% ДИ 21,7-40,1%) человек. Таким образом, по данным морфологического исследования, частота встречаемости полипов в ДПК составила 0,054% (41 случай из 75757 пациентов), эпителиальных опухолей – 0,033% (25 случаев), неэпителиальных опухолей – 0,001% (1 случай), неизмененной слизистой оболочки ДПК – 0,040% (30 случаев).

Морфологическая структура полипов в разных отделах ДПК представлена в таблице 2.

У 23 пациентов с гиперпластическими полипами ДПК эрозии в слизистой оболочке полипа диагностированы у 1 (4,3%; 95% ДИ 0,01-12,5%) пациента. Сильнокислые показатели (pH < 1,9) желудочного содержимого натощак оказались у 21 (91,3%; 95% ДИ 79,8-100,0%) человека. У 18 пациентов с метапластическими полипами ДПК *H.pylori* обнаружен в участках ЖМ у 4 (22,2%; 95% ДИ 3,0-

Таблица 2

Морфологическая структура полипов в разных отделах двенадцатиперстной кишки, обнаруженных при эндоскопическом исследовании

Структура полипа	Луковица ДПК	Постбульбарный отдел ДПК	Зона большого дуоденального соска	Всего
Полип ДПК	36	3	2	41
гиперпластический	21	1	1	23
метапластический (ЖМ+)	15	2	1	18
эрозии в слизистой оболочке полипа	11	1	1	13
Эпителиальные опухоли ДПК	20	4	1	25
тубулярная аденома без дисплазии	12	2	1	15
тубулярная аденома с дисплазией	7	2	-	9
карциноид	1	-	-	1
эрозии в слизистой оболочке опухоли	1	-	-	1
Неэпителиальные опухоли ДПК	1	-	-	1
липома подслизистого слоя	1	-	-	1
эрозии в слизистой оболочке опухоли	-	-	-	-
Неизмененная СО ДПК	24	4	2	30
воспаление	24	4	2	30
активность	7	1	1	9
атрофия	3	1	-	4
эрозии в слизистой оболочке ДПК	1	1	-	2
Всего	81	11	5	97

Примечание: ЖМ – желудочная метаплазия, СО – слизистая оболочка.

41,4%) человек, эрозии в слизистой оболочке полипа диагностированы у 12 (66,7%; 95% ДИ 44,9-88,5%) пациентов. Сильнокислые показатели (pH < 1,9) желудочного содержимого натощак оказались у 15 (83,3%; 66,1-100,0%) человек. Следует отметить, что персистенция Hp отмечена только в метапластических полипах луковицы ДПК у 4 (26,7%; 95% ДИ 4,1-49,3%) из 15 пациентов.

У 9 пациентов с тубулярной аденомой и дисплазией эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки отмечена у 7 (77,8%; 95% ДИ 50,6-100,0%) человек, дисплазия низкой степени – у 6 (66,7%; 95% ДИ 35,9-97,5%), высокой степени – у 3 (33,3%; 95% ДИ 2,5-64,1%) человек, эрозии в слизистой оболочке диагностированы у 1 (11,1%; 95% ДИ 0,01-31,6%) пациента. У 15 пациентов с тубулярной аденомой без дисплазии эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки отмечена у 4 (44,4%; 95% ДИ 19,3-69,5%) человек. У 24 пациентов с тубулярными аденомами ДПК эрозии в слизистой оболочке отсутствовали, сильнокислые показатели (pH < 1,9) желудочного содержимого натощак оказались у 9 (37,5%; 95% ДИ 18,1-56,9%) человек, у которых отсутствовала дисплазия эпителия.

У 30 пациентов с неизмененной СО ДПК воспаление диагностировано у 30 (100,0%) человек, активность – у 9 (30,0%; 95% ДИ 13,7-46,4%), атрофия слизистой оболочки – у 4 (13,3%; 95% ДИ 1,1-25,5%) человек, эрозии в слизистой оболочке – у 2 (6,7%; 95% ДИ 0,01-15,6%) пациентов. Сильнокислые показатели (pH < 1,9) желудочного содержимого натощак оказались у 24 (80,0%; 95% ДИ 65,7-94,3%) человек.

По данным ретроспективного анализа эндоскопических исследований слизистой оболочки ДПК установлено, что формирование полипов ДПК происходило к 7-10 году.

Для выявления прогностически неблагоприятных факторов, достоверно влияющих на появление эрозий в слизистой оболочке гиперпластического полипа ДПК, использовались следующие параметры (n=8): возраст, пол, длительность заболевания, атрофия, активность, воспаление, желудочная метаплазия, *H.pylori* в слизистой оболочке полипа.

В результате сравнения 8 параметров в общей группе пациентов (n=97) установлено, что увеличение глубины поражения слизистой оболочки полипа ДПК (неповрежденная СО g эрозия) связано с наличием гиперплазии в слизистой оболочке ($\tau = 0,329$, $z = 4,771$, $P < 0,001$), увеличением площади желудочной метаплазии в слизистой оболочке гиперпластического полипа ($\tau = 0,622$, $z = 9,023$, $P < 0,001$), степенью инфицирования Hp метаплазированной слизистой оболочки полипа ($\tau = 0,328$, $z = 4,760$, $P < 0,001$), отсутствием эпителиальной опухоли и интраэпителиальной неоплазии ($\tau = -0,188$, $z = -2,723$, $P = 0,006$).

В результате сравнения 8 параметров в группе пациентов с гиперпластическими и метапластическими полипами луковицы ДПК (n=36) установлено, что увеличение глубины поражения слизистой оболочки полипа (неповрежденная СО g эрозия) связано с увеличением площади желудочной метаплазии в слизистой оболочке гиперпластического полипа ($\tau = 0,665$, $z = 5,706$, $P < 0,001$), степенью инфицирования Hp метаплазированной слизистой оболочки полипа ($\tau = 0,450$, $z = 3,862$, $P < 0,001$).

Таким образом, только два параметра имеют корреляционные взаимосвязи с появлением эрозий в слизистой оболочке полипа ДПК у пациентов общей группы (n=97) и группы с гиперпластическими полипами луковицы ДПК (n=36) – желудочная метаплазия в слизистой оболочке полипа и персистенция Hp в метаплазированной слизистой оболочке полипа.

При рассмотрении метапластического полипа луковицы ДПК (наличие ЖМ в слизистой оболочке гиперпластического полипа) в качестве неблагоприятного прогностического фактора появления эрозий в слизистой оболочке полипа (n=36), по данным ретроспективного десятилетнего анализа, оказалось, что число истинно положительных прогнозов (ИП) составило 10 случаев, ложноположительных прогнозов (ЛП) – 5, ложноотрицательных прогнозов (ЛО) – 1, истинно отрицательных прогнозов (ИО) – 20 случаев. Данные для анализа прогностического фактора (метапластический полип луковицы ДПК) по прогнозу появления

Таблица 3

Определение операционных характеристик прогностического фактора (наличие желудочной метаплазии в слизистой оболочке гиперпластического полипа луковицы ДПК) для прогноза появления эрозий в слизистой оболочке полипа (n=36; ретроспективный анализ 10 лет)

Появление эрозий в слизистой оболочке полипа луковицы ДПК	Прогноз (наличие ЖМ в слизистой оболочке гиперпластического полипа луковицы ДПК)		Всего
	Неблагоприятный (ЖМ+)	Благоприятный (ЖМ-)	
эрозии имеются	10 **ИП**	1 **ЛО**	11 ИП+ЛО
эрозии отсутствуют	**ЛП** 5	**ИО** 20	25 ЛП+ИО
Всего	15 ИП+ЛП	21 ЛО+ИО	36 ИП+ЛП+ЛО+ИО

Примечание: ИП – число истинно положительных прогнозов; ЛП – число ложноположительных прогнозов; ЛО – число ложноотрицательных прогнозов; ИО – число истинно отрицательных прогнозов.

эрозий в слизистой оболочки полипа (n=36) приведены в таблице 2х2 (Таблица 3).

При рассмотрении Нр в метаплазированной слизистой оболочке полипа луковицы ДПК в качестве неблагоприятного прогностического фактора появления эрозий в слизистой оболочке полипа (n=36), по данным ретроспективного десятилетнего анализа, оказалось, что число истинно положительных прогнозов (ИП) составило 3 случая, ложноположительных прогнозов (ЛП) – 1, ложноотрицательных прогнозов (ЛО) – 1, истинно отрицательных прогнозов (ИО) – 31 случай. Данные для анализа прогностического фактора (Нр в метаплазированной слизистой оболочке полипа луковицы ДПК) по прогнозу появления эрозий в слизистой оболочки полипа (n=36) приведены в таблице 2х2 (Таблица 4).

Таблица 4

Определение операционных характеристик прогностического фактора (наличие Нр в метаплазированной слизистой оболочке гиперпластического полипа луковицы ДПК) для прогноза появления эрозий в слизистой оболочке полипа (n=36; ретроспективный анализ 10 лет)

Появление эрозий в слизистой оболочке полипа луковицы ДПК	Прогноз (наличие Нр в метаплазированной слизистой оболочке полипа луковицы ДПК)		Всего
	Неблагоприятный (Нр+)	Благоприятный (Нр-)	
эрозии имеются	3 **ИП**	1 **ЛО**	4 ИП+ЛО
эрозии отсутствуют	**ЛП** 1	**ИО** 31	32 ЛП+ИО
Всего	4 ИП+ЛП	32 ЛО+ИО	36 ИП+ЛП+ЛО+ИО

Примечание: ИП – число истинно положительных прогнозов; ЛП – число ложноположительных прогнозов; ЛО – число ложноотрицательных прогнозов; ИО – число истинно отрицательных прогнозов.

Результаты анализа прогностических факторов (желудочная метаплазия и Нр в слизистой оболочке гиперпластического полипа луковицы двенадцатиперстной кишки) для прогноза появления эрозий в слизистой оболочке полипа (n=36) представлены в таблице 5.

Повышение относительного риска появления эрозий в слизистой оболочке метапластического полипа луковицы ДПК оказалось равным 12,9. Повышение относительного риска появления эрозий при наличии Нр в слизистой оболочке метапластического полипа луковицы ДПК оказалось равным 23,2.

Данное исследование определило роль желудочной метаплазии и Нр в формировании эрозий в слизистой оболочке полипа луковицы ДПК.

Установлена достоверная корреляционная взаимосвязь между появлением эрозий и площадью желудочной метаплазии в слизистой оболочке метапластического полипа луковицы ДПК ($\tau = 0,665$, $z = 5,706$, $P < 0,001$), степенью инфицирования Нр метаплазированной слизистой оболочки полипа ($\tau = 0,450$, $z = 3,862$, $P < 0,001$). Персистенция Нр в участках желудочной метаплазии слизистой оболочки метапластического полипа луковицы ДПК оказалось равной 26,7% (95% ДИ 4,1-49,3%). Таким образом, доказана взаимосвязь ЖМ, Нр и эрозий в слизистой оболочке метапластического полипа луковицы ДПК. Важная роль в этой взаимосвязи отводится желудочной метаплазии. Во-первых, желудочная метаплазия двенадцатиперстной кишки является проявлением адаптации слизистой оболочки к действию агрессивного желудочного сока [1] и служит дополнительной «экологической нишей» обитания *H.pylori* в луковице ДПК [4]. Во-вторых, персистенция Нр в участках желудочной метаплазии приводит к развитию дуоденита (бульбита), разрушению защитного слоя слизи в островках желудочной метаплазии и образованию эрозий [15]. В-третьих, заживление эрозий происходит медленнее в участках желудочной метаплазии, по сравнению с эпителием тонкой кишки. [4]. Показано, что регенерация эпителия желудочного типа происходит за 7-14 дней [14], а эпителия тонкой кишки – за 5-6 дней [16].

Таким образом, персистенция Нр в слизистой оболочке метапластического полипа луковицы ДПК приводит к появлению эро-

Таблица 5

Основные характеристики прогностических факторов для прогноза появления эрозий в слизистой оболочке полипа луковицы ДПК (n=36; P < 0,001)

Характеристики прогностического фактора	ЖМ в СО полипа	95% ДИ	Нр в СО полипа	95% ДИ
Чувствительность	90,9%	73,9-100,0	75,0%	32,6-100,0
Специфичность	80,0%	64,3-95,7	94,4%	90,9-100,0
Доля правильных прогнозов	83,3%	71,1-95,5	83,3%	86,9-100,0
Абсолютный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	66,7%	42,8-90,6	75,0%	32,6-100,0
Абсолютный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-отрицательных пациентов	4,8%	0,01-13,9	3,1%	0,01-9,1
Повышение абсолютного риска прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	61,9%	35,9-87,9	71,9%	27,9-100,0
Относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	13,9	1,9-100,5	24,2	3,2-186,8
Относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов	0,3	0,1-0,6	0,3	0,05-1,7
Отношение шансов	40,0	3,9-407,5	17,0	1,3-368,7

Примечание: ЖМ – желудочная метаплазия, СО – слизистая оболочка.

зий на эпителии желудочного типа, который отличается от эпителия тонкой кишки более медленной регенерацией.

Вышесказанное подтверждает клиническую значимость ЖМ и Нр для прогноза появления эрозий в слизистой оболочке полипа луковицы ДПК. У пациентов с метапластическими полипами луковицы ДПК (наличие желудочной метаплазии и Нр в слизистой оболочке полипа) на 61,9% (95% ДИ 35,9-87,9%) и 71,9% (95% ДИ 27,9-100,0%) соответственно повышается абсолютный риск, в 12,9 и 23,3 раза возрастает относительный риск появления эрозий в слизистой оболочке полипа.

Данное исследование дополняет концепцию «протекающей крыши» [15], которая объясняет патогенез язвенной болезни ДПК. В этом случае «местом протекания», т.е. появления эрозий, служит четко определенный участок ДПК – метапластический полип луковицы ДПК. Нами установлено, что у больных с метапластическими полипами луковицы ДПК (n=15) эрозии в слизистой оболочке полипа (n=10; 66,7%; 95% ДИ 42,9-90,6%) встречались достоверно чаще, чем у пациентов с гиперпластическими полипами луковицы ДПК (1 из 21 пациента, 4,8%; 95% ДИ 0,01-13,9%, χ^2 = 15,800, P < 0,001), эпителиальными опухолями луковицы ДПК (1 из 20 больных, 5,0%; 95% ДИ 0,01-14,6%, χ^2 = 15,120, P < 0,001), неизмененной СО луковицы ДПК (1 из 24 человек, 4,2%; 95% ДИ 0,01-12,2%, χ^2 = 17,810, P < 0,001).

Заключение

1. Из 75757 пациентов, подвергшихся эндоскопическому обследованию, полипы в ДПК обнаружены у 97 (0,13%) человек.

2. При фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) полипы луковицы ДПК (проксимальный отдел) обнаружены у 81 (83,5%; 95% ДИ 76,1-90,9%) пациента, постбульбарного (дистального) отдела ДПК – у 11 (11,3%; 95% ДИ 5,0-17,6%) и зоны большого дуоденального соска – у 5 (5,2%; 95% ДИ 0,8-9,6%) человек.

3. При морфологическом исследовании биопсийного материала из полипа, обнаруженного при эндоскопическом исследовании (n=97), полипы ДПК диагностированы у 41 (42,3%; 95% ДИ 32,5-52,1%) человека (гиперпластические – у 23 (23,7%; 95% ДИ 15,2-32,2%), метапластические – у 18 (18,6%; 95% ДИ 10,9-26,3%) человек, эпителиальные опухоли – у 25 (25,8%; 95% ДИ 17,1-34,5%) человек (тубулярная аденома без дисплазии – у 15 (15,5%; 95% ДИ 8,3-22,7%), тубулярная аденома с дисплазией – у 9 (9,3%; 95% ДИ 3,5-15,1%), карциноид – у 1 (1,0%; 95% ДИ 0,01-3,0%) человека, неэпителиальные опухоли (липома подслизистого слоя) – у 1 (1,0%; 95% ДИ 0,01-3,0%) человека, неизмененная слизистая оболочка с наличием воспаления – у 30 (30,9%; 95% ДИ 21,7-40,1%) человек.

4. У пациентов с метапластическими полипами луковицы ДПК *H.pylori* в метаплазированной слизистой оболочке полипа обнаружен в 22,2% (95% ДИ 3,0-41,4%) случаев.

5. Установлены достоверные различия (P<0,01) по частоте выявления эрозий в слизистой оболочке метапластического полипа луковицы ДПК (66,7%; 95% ДИ 42,9-90,6%) по сравнению с гиперпластическими полипами (4,8%; 95% ДИ 0,01-13,9%), эпителиальными опухолями (5,0%; 95% ДИ 0,01-14,6 %), неизмененной СО ДПК (4,2%; 95% ДИ 0,01-12,2%).

6. Наличие ЖМ в слизистой оболочке гиперпластического полипа луковицы ДПК приводит к повышению абсолютного риска появления эрозий на 61,9% (95% ДИ 35,9-87,9%), относительного риска появления эрозий – в 12,9 раза.

7. Персистенция *H.pylori* в слизистой оболочке метапластического полипа луковицы ДПК приводит к увеличению абсолютного риска появления эрозий на 71,9% (95% ДИ 27,9-100,0%), относительного риска появления эрозий – в 23,2 раза.

Литература

1. Аруин, Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков. – М.: Триада-Х, 1998.– С. 249-268.
2. Банержи, А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс / А. Банержи; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – М.: Практическая медицина, 2007. – С. 10-286.

3. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – С. 3-512.
4. Конорев, М.Р. Геликобактерный дуоденит / М.Р. Конорев. - Витебск: Изд-во ВГМУ, 2002. – С. 3- 108.
5. Ланг, Т. Двадцать ошибок статистического анализа, которые вы сами можете обнаружить в биомедицинских статьях / Т. Ланг // Новости анестезиологии и реаниматологии. – 2005. – №3. – С. 44-54.
6. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 11-168.
7. Платонов, А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы / А.Е. Платонов. – М.: Издательство РАМН, 2000. – С. 5-52.
8. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2006. – С. 9-312.
9. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер; пер. с англ. – М.: Медиа Сфера, 1998. – С. 3-352.
10. Хронический дуоденит / М.Р. Конорев [и др.]. – Мн: ООО «Доктор Дизайн», 2003. – С. 33-35.
11. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology / 2nd ed.; Ed. G.M. Garrity. – NY: Springer Verlag, 2005-2006.
12. Betty, R. Essential medical statistics. 2nd ed. / R. Betty. – Kirkwood and Jonathan A. C. Sterne: Blackwell Science Ltd., 2003. – P. 414-425.
13. Differentiation of focal foveolar hyperplasia from hyperplastic polyps in gastric biopsy material / M. Stolte [et al.] // Pathol. Res. Pract. – 1995. – Vol.191. – P. 1198-1202.
14. Goodlad, R.A. Epithelial kinetics; control and consequences of alteration in disease / R.A. Goodlad, N.A. Wright. – In: Gastrointestinal and esophageal pathology. – 2nd Edition. – Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995. – P. 97-115.
15. Goodwin C.D. Duodenal ulcer, Campylobacter pylori and «Leaking roof» concept // Lancet. – 1988. – Vol.2, №8626/8627. – P. 1467-1469.
16. Intestinal cell proliferation. I. A comprehensive model of steady-state proliferation in the crypt / M. Loeffler [et al.] // Cell. Tiss. Kinet. – 1986. – Vol. 19. – P. 627-645.
17. Investigation of the extent of gastric metaplasia in the duodenal bulb by using methylene blue staining / C. Chang [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2001. – Vol.16, №7. – P. 729-739.
18. Price, A.B. The Sydney system: histological division / A.B. Price // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1991. – Vol.6, №3. – P. 209-222.
19. Tytgat, G.N.T. The Sydney system, endoscopic division: endoscopic appearance in gastritis/ duodenitis / G.N.T. Tytgat // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1991. – Vol.6, №3. – P. 223-234.
20. WHO. Classification of tumours. A pathology and genetics of tumours of digestive system (small intestine). – Lyons, 2000. – P. 69-94.

Поступила 20.10.2009 г.
Принята в печать 07.12.2009 г.

© КУНДЕР Е.В., 2009

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНТИТЕЛ К ЦИКЛИЧЕСКИМ ЦИТРУЛЛИНИРОВАННЫМ ПЕПТИДАМ У ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОАРТРОПАТИЯМИ

КУНДЕР Е.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. В статье приводятся результаты определения уровней антител к циклическим цитруллинированным пептидам у пациентов со спондилоартропатиями (псориатическим артритом и реактивным артритом). Установлено, что частота встречаемости диагностически значимых (более 5 Е/мл) уровней данных антител в сыворотке крови при псориатическом артрите составляет 4,8%, а при реактивном артрите равняется 3,1%.

Учитывая полученные результаты, сделаны выводы о возможности использования определения антител к циклическим цитруллинированным пептидам в качестве критерия дифференциальной диагностики ревматоидного артрита и спондилоартропатий (псориатического артрита и реактивного артрита), а также необходимости комплексного динамического наблюдения за пациентами, страдающими спондилоартропатиями и имеющими диагностически значимые уровни антител к циклическим цитруллинированным пептидам с целью своевременной верификации у данной категории пациентов ревматоидного артрита.

Ключевые слова: *спондилоартропатии, антитела к циклическим цитруллинированным пептидам.*

Abstract. The levels of antibodies to cyclic citrullinated peptides in patients with spondylarthropathies (psoriatic arthritis and reactive arthritis) were evaluated. The positive value of antibodies to cyclic citrullinated peptides (more than 5 U/ml) was detected in 4,8% of the patients with psoriatic arthritis and in 3,1% of the patients with reactive arthritis.

Considering the results obtained, we conclude that the detection of antibodies to cyclic citrullinated peptides levels in patients with inflammatory joints diseases is an additional criterion for differentiation between rheumatoid arthritis and spondylarthropathies. Clinical obervation of the patients with spondylarthropathies and positive value of antibodies to cyclic citrullinated peptides is necessary for timely diagnosis of rheumatoid arthritis in these patients.

Антитела к циклическим цитруллинированным пептидам (анти-ЦЦП) представляют собой аутоантитела, относящиеся к классу IgG и направленные против белков, содержащих цитруллин, образующийся из аргинина в ходе метаболической конверсии [13]. Патологически высокое образование L-цитруллина из L-аргинина в аминокислотной последовательности белков может быть связано с повышением экспрессии пептидиларгининдезиминаз (PADI). Существует несколько типов данного фермента: PADI 1, PADI 2, PADI 3, PADI 4, PADI 5, PADI 6 [15]. Они относятся к группе энзимов, участвующих в посттрансляционной модификации белков, в результате чего происходит изменение их активности. PADI ко-локализованы с филаггрином и участвуют в его модификации. Метаболические превращения, происходящие при участии PADI, следующие: протеин, содержащий L-аргинин + H_2O = протеин, содержащий L-цитруллин + NH_3 [6]. Активация PADI происходит при участии ионов кальция. Концен-

Адрес для корреспонденции: *210038, г. Витебск, пр-т Победы, д. 2, кв. 48. – Кундер Е.В.*

трации ионов кальция, необходимые для активации дезиминаз, не типичны для здоровых клеток, они достигаются при развитии воспалительного процесса.

Продолжается рост количества исследований, посвященных изучению роли анти-ЦЦП в патогенезе аутоиммунных ревматологических заболеваний и возможностей использования данных антител в качестве их диагностического критерия. Доказано, что уровень данных антител при ревматоидном артрите является наибольшим по сравнению с другими заболеваниями суставов. По данным разных исследователей, чувствительность метода составляет 68-82%, а специфичность для ревматоидного артрита равна 96%, что превышает аналогичные показатели в отношении ревматоидного фактора [1,11,13]. Низкое содержание анти-ЦЦП выявлено при системной красной волчанке [8], инфекционных артритах, псориатическом артрите, остеоартрозе, фибромиалгии, синдроме Шегрена [9].

Нами определены уровни анти-ЦЦП в сыворотке крови пациентов со спондилоартропатиями (СпА) (псориатическим артритом (ПА) и реактивным артритом (РеА)) с целью изучения возможности использования данного метода в качестве критерия дифференциальной диагностики ревматоидного артрита и спондилоартропатий.

Методы

Всего в исследовании приняло участие 127 пациентов со СпА (63 – с ПА и 64 – с РеА). Принадлежность заболеваний к СпА устанавливалась в соответствии с критериями ESSG (European Spondyloarthropathy Study Group) [14] и общими классификационными критериями спондилоартропатий Amor B. et al. [3]. Диагноз ПА выставлялся согласно критериям CASPAR 2006 года [5]. Характеристика пациентов с ПА и РеА по полу и возрасту представлена в таблице 1. Характеристика пациентов с ПА представлена в таблице 2. Характеристика пациентов с РеА представлена в таблице 3.

Определение содержания антител к циклическому цитруллинированному пептиду в сыворотке крови проводили методом ИФА с использованием набора реагентов Anti-CCP antibodies (Axis-Shield, Великобритания).

Результаты и обсуждение

Антитела, направленные против белков, содержащих цитруллин, являются особо специфичными для ревматоидного артрита. При раннем ревматоидном артрите повышенный уровень данных аутоантител наблюдается в 90% случаев, причем даже при серонегативных вариантах болезни [1, 11, 13]. Ряд исследователей подчеркивают, что диагностическая эффективность анти-ЦЦП антител превышает значимость определения ревматоидного фактора при ревматоидном артрите [1, 13]. Дальнейшие работы продемонстрировали корреляцию уровней антител с эрозивным процессом в суставах при данном заболевании [7, 10]. Определение анти-ЦЦП рекомендуется также в качестве прогностического маркера суставной деструкции при раннем ревматоидном артрите [10]. При ювенильном ревматоидном артрите лишь примерно у 30%

Таблица 1

Характеристика пациентов с ПА и РеА по полу и возрасту

	ПА	РеА
Количество мужчин	25 (40%)	45 (70%)
Количество женщин	38 (60%)	19 (30%)
Средний возраст	43,73±7,99 (95%ДИ: 41,72-45,74)	38,61±9,58 (95%ДИ: 36,22-41,00)
Средний возраст мужчин	42,40±10,00 (95%ДИ: 38,27-46,53)	37,84±9,11 (95%ДИ: 35,11-40,58)
Средний возраст женщин	44,61±6,33 (95%ДИ: 42,52-46,69)	40,42±10,67 (95%ДИ: 35,28-45,57)

Таблица 2

Характеристика пациентов с ПА

Признаки	Пациенты с ПА
Количество пациентов	63
Общая характеристика больных	
Инвалидность 2 группы	11 (17,5%)
Инвалидность 3 группы	1 (1,6%)
Отягощенная наследственность по псориазу	17 (27%)
Характеристика кожного синдрома	
Распространенный псориаз	32 (51%)
Ограниченный псориаз	26 (41,3%)
Обыковенный (вульгарный) псориаз	41 (65,1%)
Обыкновенный и интертригинозный псориаз	14 (22,2%)
Эритродермический псориаз	6 (9,5%)
Экссудативный псориаз	2 (3,2%)
Стационарная стадия	49 (77,8%)
Регрессирующая стадия	6 (9,5%)
Стационарно-регрессирующая стадия	8 (12,7%)
Непрерывно рецидивирующее течение	36 (57%)
Торпидное течение	11 (17,5%)
Характеристика синдрома поражения ногтей	
Поражение ногтей	55 (87%)
Характеристика суставного синдрома	
Полиартрит	56 (88,9%)
Олигоартрит	8 (12,7%)
Дактилит	20 (31,8%)
Сакроилеит	26 (41,3%)
Спондилит	35 (55,6%)
Внутрисуставной остеолиз	5 (7,9%)
Акральный остеолиз	4 (6,4%)
Активность 1 степени	23 (36,5%)
Активность 2 степени	29 (46%)
Активность 3 степени	11 (17,5%)
Рентгенологическая 2 стадия	38 (60%)
Рентгенологическая 3 стадия	16 (25%)
Рентгенологическая 4 стадия	9 (15%)
Функциональная недостаточность 1 степени	43 (68%)
Функциональная недостаточность 2 степени	17 (27%)
Функциональная недостаточность 3 степени	3 (6,4%)
Характеристика сопутствующей патологии	
НПВП - гастропатия	19 (30%)
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки вне обострения	5 (7,9%)
Артериальная гипертензия 1 степени	2 (3,2%)
Артериальная гипертензия 2 степени	2 (3,2%)
Характеристика лечебных мероприятий	
Терапия НПВП	63 (100%)
Базисная терапия метотрексатом (7,5-15 мг еженедельно)	34 (54%)

Таблица 3

Характеристика пациентов с РеА

Признаки	Пациенты с РеА
Количество пациентов	64
Общая характеристика больных	
Инвалидность2 группы	2 (3%)
Характеристика суставного синдрома	
Полиартрит	27 (42%)
Олигоартрит	29 (31,3%)
Сакроилеит	12 (18,8%)
Спондилит	15 (23%)
Ахиллобурсит	34 (54%)
Артрит суставов кистей	23 (37%)
Артрит суставов стоп	29 (31,3%)
Гонартрит	14 (22%)
Коксартрит	9 (14%)
Энтезопатии	39 (62%)
Активность 1 степени	28 (44%)
Активность 2 степени	16 (25%)
Активность 3 степени	19 (31%)
Рентгенологическая 1 стадия	25 (40%)
Рентгенологическая 2 стадия	36 (57%)
Рентгенологическая 3 стадия	2 (3%)
Функциональная недостаточность 1 степени	63 (98,5%)
Функциональная недостаточность 2 степени	1 (1,5%)
Характеристика экстраартикулярных проявлений	
Конъюнктивит	6 (9,5%)
Увеит	2 (3%)
Иридоциклит	2 (3%)
Кератодермия	1 (1,5%)
Лихорадка	4 (6,5%)
Характеристика урогенитальной патологии	
Анамнестическая связь с урогенитальной патологией	52 (81%)
Клинически выраженный уретрит	52 (81%)
Изолированная хламидийная урогенитальная инфекция	52 (81%)
Хламидийная инфекция и трихомониаз	8 (12,5%)
Хламидийная, уреаплазменная инфекция и трихомониаз	4 (6,5%)
Характеристика сопутствующей патологии	
НПВП – гастропатия	8 (12,5%)
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки вне обострения	2 (3%)
Артериальная гипертензия 1 степени	2 (3%)
Артериальная гипертензия 2 степени	3 (4,7%)
Синдром Жильбера	1 (1,5%)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	
Характеристика лечебных мероприятий	
Терапия НПВП	64 (100%)

больных повышены уровни анти-ЦЦП, причем все эти пациенты имеют тяжелый эрозивный артрит [7].

Высказывается мнение о том, что анти-ЦЦП и изотипы ревматоидного фактора могут обнаруживаться за несколько лет до клинически выраженного артрита, т.е. могут являться прогностическим маркером развития заболевания [12]. Наибольшая прогностическая ценность присуща сочетанию выявления анти-ЦЦП аутоантител и IgA РФ [12]. Установлены две генерации анти-ЦЦП антител: анти-ЦЦП 1 и анти-ЦЦП 2. При сравнении их диагностического значения и прогностического уровня обнаружено, что при одинаковой специфичности тест на анти-ЦЦП 2 имел большую чувствительность. Оба варианта исследований позволяют выделить когорту больных ревматоидным артритом с предрасположенностью к быстрой прогрессии поражения суставов. На степень прогрессии заболевания в большей степени указывают анти-ЦЦП 2 антитела [2].

В настоящее время большое внимание уделяется вопросам иммунологической диагностики заболеваний, объединенных в группу спондилоартропатий, в том числе изучению содержания анти-ЦЦП при псориатическом артрите, реактивных артритах и анкилозирующем спондилите. Согласно литературным данным, диагностически значимые уровни анти-ЦЦП антител выявляются 0,7% больных с кожным псориазом. В группе пациентов с ПА повышение уровня анти-ЦЦП антител было обнаружено в 6,9% случаев, а у здоровых доноров – в 2%. Данный показатель не коррелировал с рентгенологическими изменениями и недостаточностью функции суставов. Несмотря на достаточно низкие уровни анти-ЦЦП при ПА, он оказался выше ожидаемого, учитывая высокую специфичность данного показателя для ревматоидного артрита. Необходимо отметить, однако, что у большинства больных псориатическим артритом, продемонстрировавших высокие величины анти-ЦЦП антител в течение динамического наблюдения, диагноз был изменен на ревматоидный артрит, поскольку все они продемонстрировали ACR-критерии данного заболевания. Также исследователи не исключают сосуществование у ряда пациентов ревматоидного и псориатического поражения кожи [4].

В нашем исследовании диагностически значимые (более 5 Е/мл) уровни анти-ЦЦП в сыворотке крови обнаружены у 3 пациентов с ПА (4,8%) и у 2 пациентов с РеА (3,1%). В течение трехлетнего динамического наблюдения за обследованными пациентами было установлено, что у 1 из 3 пациентов с ПА, а также у 1 из 2 пациентов с РеА, имеющих повышенное содержание анти-ЦЦП, развился ревматоидный артрит, соответствующий критериям ACR.

Таким образом, уровень определяемых анти-ЦЦП антител позволяет разграничить такие заболевания, как ревматоидный артрит и спондилоартропатии (ПА и РеА), что особенно актуально в связи с гетерогенностью клинического течения псориатического артрита, а также развитием в ряде случаев тяжелого деструктивного артрита с прогрессирующим течением заболевания. При ПА обнаружение анти-ЦЦП может предвосхитить начало ревматоидного артрита. Эти антитела могут появиться за несколько лет до развития заболевания [13]. Проводимая базисная терапия по поводу ПА может препятствовать реализации клинической картины ревматоидного артрита. Учитывая существенные различия в терапии РеА и ревматоидного артрита, проблема дифференциальной диагностики данных заболеваний является еще более существенной. Следовательно, пациенты с ПА и РеА, имеющие высокие уровни анти-ЦЦП антител, должны подвергаться динамическому наблюдению с периодическим рентгенографическим и клиническим обследованием [7].

Заключение

1. Определение уровня антител к циклическому цитруллинированному пептиду является высокоэффективным методом дифференциальной диагностики ревматоидного артрита и спондилоартропатий.

2. Пациенты со спондилоартропатиями, имеющие диагностически значимые уровни

антител к циклическому цитруллинированному пептиду, нуждаются в динамическом наблюдении для максимальной ранней верификации ревматоидного артрита.

Литература

1. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду при ревматоидном артрите / Е. Н. Александрова [и др.] // Тер. архив. – 2004. – № 12. – С. 64-65.
2. A comparison of the diagnostic accuracy and prognostic value of the first and second anti-cyclic citrullinated peptides (CCP1 and CCP2) autoantibody tests for rheumatoid arthritis / F. A. Gaalen [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. 1510-1512.
3. Amor, B. Criteria of classification of spondylo-arthropathies / B. Amor, M. Dougados, M. Mijiyama // Rev. Rheum. Mal. Osteoartic. – 1990. – Vol. 7, N 2. – P. 85-89.
4. Anti-citrullinated peptide antibodies may occur in patients with psoriatic arthritis / B. Vander Gruyssen [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. 1145 - 1149.
5. CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study / W. Taylor [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 54. – P. 2665-2673.
6. Kinetic characterization of protein arginine deiminase 4: a transcriptional corepressor implicated in the onset and progression of rheumatoid arthritis / P. L. Kearney [et al.] // Biochemistry. – 2005. – Vol. 44. – P. 10570-10582.
7. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis / E. J. Kroot [et al.] // Arthritis Rheum. – 2000. – Vol. 43. – P. 1831-1835.
8. Presence of rheumatoid factor and antibodies to citrullinated peptides in systemic lupus erythematosus / I.E.A. Hoffmann [et al] // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. 330-332.
9. Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjogrens syndrome / J. E. Gottenberg [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 34. – P. 456-458.
10. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis / E. Lindqvist [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. 196-201.
11. Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis / A. Saraux [et al.] // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 47. – P. 155-165.
12. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors / M. M. Nielen [et al.] // Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 50. – P. 380-386.
13. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide / G. A. Schellekens [et al.] // Arthritis Rheum. – 2000 – Vol. 43. – P. 155-163.
14. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for classification of spondyloarthropathy / M. Dougados [et al.] // Arthritis Rheum. – 1991. – Vol. 34. – P. 1218-1227.
15. The peptidylarginine deiminases expressed in human epidermis differ in their substrate specificities and subcellular locations / M. C. Mechin [et al.] // Cell. Mol. Life Sci. – 2005. – Vol. 62. – P. 1984-1995.

Поступила 24.10.2009 г.
Принята в печать 07.12.2009 г.

© ХОТЕТОВСКАЯ Ж.В., КУНДЕР Е.В., 2009

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПРИ СПОНДИЛОАРТРОПАТИЯХ

ХОТЕТОВСКАЯ Ж.В., КУНДЕР Е.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Выявлены статистически незначимые различия между сывороточными концентрациями фактора некроза опухоли альфа у пациентов с псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом и здоровых лиц. Установлено снижение сывороточных концентраций фактора некроза опухоли альфа у пациентов с реактивным артритом, интерлейкина 1 бета у пациентов со спондилоартропатиями и реактивным артритом, а также сывороточных концентраций интерферона гамма у пациентов с реактивным артритом и анкилозирующим спондилитом по сравнению со здоровыми лицами. Выявлены широкие вариации сывороточных концентраций указанных цитокинов при спондилоартропатиях. Не установлено влияния проводимого базисного лечения на содержание фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина 1 бета и интерферона гамма при спондилоартропатиях. Выявлены взаимосвязи между сывороточными концентрациями изученных цитокинов и некоторыми клиническими и лабораторными данными.

Ключевые слова: *спондилоартропатии, сыворотка крови, цитокины.*

Abstract. There was no statistically significant difference between serum concentrations of tumor necrosis factor in patients with spondylarthropathies (psoriatic arthritis, reactive arthritis and ankylosing spondylitis) and the control group. The serum concentrations of interleukin 1 beta in patients with spondylarthropathies and reactive arthritis and serum concentrations of interferon gamma in patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis were significantly lower in comparison with those in donors. We detected a wide variation in serum tumor necrosis factor, interleukin 1 beta and interferon gamma concentrations in patients with spondylarthropathies. We did not reveal any significant differences of serum proinflammatory cytokines concentrations in patients who were treated with and without disease-modifying anti-inflammatory drugs. We revealed the relationships between serum cytokine concentrations and some clinical and laboratory data.

Результаты современных исследований, касающихся продукции и роли ключевых провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкина 1 бета (ИЛ-1β) и интерферона гамма (ИФН-γ) при спондилоартропатиях (СпА), во многом противоречивы. Несмотря на то, что большинство авторов указывают на преобладание уровня данных цитокинов при псориатическом артрите (ПА), реактивном артрите (РеА) и анкилозирующем спондилите (АС) [5], высказывается мнение об относительной антивоспалительной поляризации цитокинового спектра при СпА с преобладанием, в первую очередь, ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10 [4,8]. Некоторые исследователи показали, что уровень цитокинов Th1 у больных СпА ниже, чем у здоровых лиц [8]. Данные разногласия связаны как со значительными сложностями в оценке изменений цитокинового статуса при различных заболеваниях вследствие флюктуации уровней цитокинов в сыворотке крови и коротким периодом их жизни, так и с гетерогенным распределением в организме. Известно, что высокое содержание провоспалительных цитокинов в очагах локального воспаления (синовиальной ткани, энтезах, коже

Адрес для корреспонденции: *210038, г. Витебск, пр-т Победы, д. 2, кв. 48. – Кундер Е.В.*

и др.) не всегда сопровождается повышением их уровней в сыворотке крови.

Нами проведен анализ сывороточных концентраций ФНО-α, ИЛ-1β и ИФН-γ при СпА с целью уточнения их патогенетической роли и диагностической значимости при данной патологии.

Методы

Всего в исследовании приняло участие 335 человек, из них 266 пациентов со СпА (95 больных ПА, 120 - РеА и 51 – АС. Контрольную группу составили 69 практически здоровых лиц – доноров Витебской областной станции переливания крови. Принадлежность заболеваний к СпА устанавливалась в соответствии с критериями ESSG (European Spondyloarthropathy Study Group) [10] и классификационными критериями спондилоартропатий Amor B. et al. [1]. Диагноз ПА выставлялся согласно критериям CASPAR [3]. Диагноз АС выставлялся в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями [11].

Характеристика пациентов со СпА и здоровых лиц по полу и возрасту представлена в таблице 1.

Характеристика пациентов с ПА представлена в таблице 2.

Характеристика пациентов с РеА представлена в таблице 3.

Характеристика пациентов с АС представлена в таблице 4.

Определение сывороточных концентраций ФНО-α, ИЛ 1-β и ИФН-γ проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов ООО «Цитокин» (Россия).

Результаты

Сывороточные концентрации ФНО-α у обследованных лиц представлены в таблице 5.

Установлены статистически незначимые различия между сывороточными концентрациями ФНО-α у здоровых лиц и у пациентов со СпА (p=0,17), ПА (p=0,46) и АС (p=0,96). Сывороточная концентрация ФНО-α у пациентов с РеА оказалась ниже, чем у здоровых лиц (p=0,031). Выявлены статистически незначимые различия между сывороточными концентрациями ФНО-α у пациентов с ПА и РеА (p=0,11), ПА и АС (p=0,44).

Сывороточные концентрации ФНО-α у пациентов, получавших и не получавших базисную терапию, представлены в таблице 6.

Не выявлены статистически значимые различия между сывороточными концентрациями ФНО-α у пациентов, получавших и не получавших базисную терапию с ПА (p=0,78) и АС (p=0,64).

Таблица 1

Характеристика пациентов со СпА и здоровых лиц по полу и возрасту

	СпА	ПА	РеА	АС	Здоровые лица
Количество мужчин	168 (63%)	44 (46%),	73 (60,8%)	51 (100%)	44 (64%)
Количество женщин	98 (37%)	51 (54%)	47 (39,2%)		25 (36%)
Средний возраст	40,37±8,85 (95%ДИ: 39,29-1,43)	42,82±8,18 (95%ДИ: 41,16-44,49)	37,82±9,04 (95%ДИ: 36,18-39,45)	42,0±9,01 (95%ДИ: 39,52-44,48)	41,06±10,94 (95%ДИ: 38,45-43,67)
Средний возраст мужчин	39,56±8,97 (95%ДИ: 38,19-0,93)	41,57±8,80 (95%ДИ: 38,89-44,24)	36,97±9,04 (95%ДИ: 34,86-39,08)	42,0±9,01 (95%ДИ: 39,52-44,48)	42,20±8,63 (95%ДИ: 39,58-44,83)
Средний возраст женщин	41,74±8,50 (95%ДИ: 40,04 3,44)	43,90±7,51 (95%ДИ: 41,78-46,01)	38,81±9,18 (95%ДИ: 36,11-41,5)		40,64±7,67 (95%ДИ: 37,47-43,81)

Таблица 2

Характеристика пациентов с ПА

Признаки	Все пациенты с ПА	Пациенты с ПА мужского пола	Пациенты с ПА женского пола	Пациенты с ПА, получавшие базисную терапию	Пациенты с ПА, не получавшие базисную терапию
Характеристика кожного синдрома					
Распространенный псориаз	55 (58%)	33 (75%)	22 (43%)	27 (64,3%)	28 (52,8%)
Ограниченный псориаз	40 (42%)	11 (25%)	29 (57%)	15 (35,7%)	25 (47,2%)
Обыковенный (вульгарный) псориаз	69 (73%)	29 (66%)	40 (78%)	28 (66,7%)	41 (77,4%)
Обыкновенный и интертригинозный псориаз	14 (15%)	5 (11,2%)	9 (18%)	6 (14,3%)	8 (15%)
Эритродермический псориаз	9 (9%)	7 (16%)	2 (4%)	7 (16,6%)	2 (3,8%)
Экссудативный псориаз	3 (3%)	3 (6,8%)		1 (2,4%)	2 (3,8%)
Стационарная стадия	73 (77%)	38 (86,4%)	35 (68,6%)	38 (90,6%)	35 (66%)
Регрессирующая стадия	8 (8%)	4 (9%)	4 (7,8%)	2 (4,7%)	6 (11,3%)
Стационарно-регрессирующая стадия	14 (15%)	2 (4,6%)	12 (23,6%)	2 (4,7%)	12 (22,7%)
Непрерывно рецидивирующее течение	59 (62%)	29 (66%)	30 (58,8%)	28 (66,7%)	31 (58,5%)
Торпидное течение	12 (13%)	4 (9%)	8 (15,7%)	6 (14,3%)	6 (11,3%)
Характеристика синдрома ониходистрофии					
Поражение ногтей	86 (90%)	42 (95,5%)	44 (86,3%)	38 (90,5%)	48 (90,6%)
Характеристика суставного синдрома					
Полиартрит	84 (88%)	37 (84%)	47 (92%),	39 (93%)	45 (85%)
Олигоартрит	11 (12%)	7 (16%)	4 (8%)	3 (7%)	8 (15%)
Дактилит	27 (28%)	16 (36%)	11 (22%)	16 (38%)	9 (17%)
Сакроилеит	37 (39%)	18 (41%)	19 (37,3%)	19 (45%)	18 (34%)
Спондилит	46 (48%)	24 (55%)	22 (43%)	29 (69%)	17 (32%)
Активность1 степени	36 (38%)	23 (52%)	13 (25,5%)	12 (28,6%)	24 (45%)
Активность2 степени	38 (40%)	15 (34%)	23 (45%)	20 (47,6%)	18 (34%)
Активность3 степени	21 (22%)	6 (14%)	15 (29,5%)	10 (23,8%)	11 (21%)
Рентгенологическая 2 стадия	59 (62%)	27 (61%)	32 (62,7%)	20 (47,6%)	39 (74%)
Рентгенологическая 3 стадия	25 (26%)	11 (25%)	14 (27,5%)	15 (35,7%)	10 (19%)
Рентгенологическая 4 стадия	11 (12%)	6 (14%)	5 (9,8%)	7 (16,7%)	4 (7%)
Функциональная недостаточность 1 степени	65 (69%)	30 (68%)	35(68,6%)	26 (62%)	39 (74%)
Функциональная недостаточность 2 степени	25 (26%)	11 (25%)	14 (27,5%)	13 (31%)	12 (23%)
Функциональная недостаточность 3 степени	5 (5%)	3 (7%)	2 (3,9%)	3 (7%)	2 (3,8%)
Лечебные мероприятия					
Терапия НПВП	95 (100%)	44 (100%)	51 (100%)	42 (100%)	53 (100%)
Базисная терапия метотрексатом (7,5-15 мг в неделю)	42 (44%)	16 (36%)	26 (51%)	42 (100%)	

Таблица 3

Характеристика пациентов с РеА

Признаки	Все пациенты с РеА	Пациенты с РеА мужского пола	Пациенты с РеА женского пола
Характеристика суставного синдрома			
Полиартрит	34 (28%)	18 (24,6%)	16 (34%)
Олигоартрит	45 (37,5%)	22 (18,3%)	23 (49%)
Сакроилеит	39 (32,5%)	26 (35,6%)	13 (28%)
Спондилит	22 (18,3%)	15 (20,5%)	7 (15%)
Ахиллобурсит	73 (60,8%)	52 (71,2%)	21 (45%)
Артрит суставов кистей	34 (28%)	20 (16,6%)	14 (30%)
Артрит суставов стоп	77 (64,1%)	51 (69,9%)	26 (55%)
Гонартрит	43 (35,8%)	31 (42,5%)	12 (26%)
Коксартрит	7 (5,8%)	5 (6,8%)	2 (4,3%)
Энтезопатии	86 (71,6%)	57 (78%)	29 (62%)
Активность 1 степени	49 (40,8%)	29 (39,7%)	20 (43%)
Активность 2 степени	32 (26,6%)	20 (27,4%)	12 (26%)
Активность 3 степени	39 (32,6%)	24 (32,9%)	15 (31%)
Рентгенологическая 1 стадия	50 (41,6%)	37 (50,7%)	13 (28%)
Рентгенологическая 2 стадия	66 (55,9%)	35 (48%)	31 (66%)
Рентгенологическая 3 стадия	3 (2,5%)	1 (1,4%)	3 (6%)
Функциональная недостаточность 1 степени	117 (97,5%)	73 (100%)	44 (94%)
Функциональная недостаточность 2 степени	3 (2,5%)		3 (6%)
Характеристика экстраартикулярных проявлений			
Конъюнктивит	11 (9%)	7 (5,8%)	4 (8,5%)
Увеит	2 (1,7%)	1 (1,4%)	1 (2,15%)
Иридоциклит	3 (2,5%)	1 (1,4%)	2 (4,3%)
Кератодермия	1 (0,8%)	1 (1,4%)	
Лихорадка	10 (8,3%)	6 (8,2%)	4 (8,5%)
Характеристика урогенитальной патологии			
Анамнестическая связь с урогенитальной патологией	107 (89%)	68 (93%)	39 (83%)
Клинически выраженный уретрит	73 (60,8%)	67 (91,8%)	6 (13%)
Хронический простатит		24 (32,8%)	
Орхит		3 (4%)	
Цирцинарный баланит		1 (1,4%)	
Цервицит			42 (89%)
Эрозия шейки матки			22 (47%)
Изолированная хламидийная урогенитальная инфекция	98 (82%)	61 (84%)	37 (79%)
Хламидийная инфекция и трихомониаз	12 (10%)	8 (11%)	4 (8,5%)
Хламидийная, уреаплазменная инфекция и трихомониаз	10 (8%)	4 (5%)	6 (12,5%)
Лечебные мероприятия			
Терапия НПВП	120 (100%)	73 (100%)	47 (100%)

Таблица 4

Характеристика пациентов с АС

Признаки	Все пациенты с АС	Пациенты с АС, получавшие базисную терапию	Пациенты с АС, не получавшие базисную терапию
Характеристика АС			
Центральная форма	36 (71%)		36 (100%)
Ризомелическая форма	7 (14%)	7 (46,7%)	
Периферическая форма	8 (15%)	8 (53,3%)	
Сакроилеит, 1 стадия	4 (7,8%)		4 (11%)
Сакроилеит, 2 стадия	12 (23,5%)	2 (13,3%)	10 (27,8%)
Сакроилеит, 3 стадия	14 (27,5%)	6 (40%)	8 (22,2%)
Сакроилеит, 4 стадия	18 (35,3%)	7 (46,7%)	14 (39%)
Спондилит, 1 стадия	4 (7,8%)	2 (13,3%)	2 (5,6%)
Спондилит, 2 стадия	10 (19,6%)	3 (20%)	7 (19,4%)
Спондилит, 3 стадия	19 (37,3%)	5 (33,3%)	14 (38,9%)
Спондилит, 4 стадия	18 (35,3%)	5 (33,3%)	13 (36,1%)
Энтезопатии	43 (84%)	12 (80%)	31 (86%)
Активность 1 степени	10 (19,6%)	3 (20%)	7 (19,4%)
Активность 2 степени	24 (47%)	10 (66,7%)	14 (38,9%)
Активность 3 степени	17 (33,4%)	2 (13,3%)	15 (41,7%)
Рентгенологическая 1 стадия	4 (7,8%)	2 (13,3%)	2 (5,6%)
Рентгенологическая 2 стадия	10 (19,6%)	3 (20%)	7 (19,4%)
Рентгенологическая 3 стадия	19 (37,3%)	5 (33,3%)	14 (38,9%)
Рентгенологическая 4 стадия	18 (35,3%)	5 (33,3%)	13 (36,1%)
Функциональная недостаточность 1 степени	14 (27,5%)	4 (26,7%)	10 (27,8%)
Функциональная недостаточность 2 степени	34 (66,7%)	11 (73,3%)	23 (63,9%)
Функциональная недостаточность 3 степени	3 (5,8%)		3 (8,3%)
Лечебные мероприятия			
Терапия НПВП	51 (100%)	15 (100%)	36 (100%)
Базисная терапия сульфасалазином (2,0 в день)	15 (29%)	15 (100%)	

Таблица 5

Сывороточные концентрации ФНО-α у обследованных лиц

Группы обследованных лиц	Сывороточные концентрации ФНО-α, пг/мл				
	Медиана	Размах (min-max)	95%ДИ для медианы	25-75 перцентили	Число наблюдений
СпА	0,00	0,00-183,94	0,00-0,00	0,00-0,00	266
ПА	0,00	0,00-64,17	0,00-0,00	0,00-0,00	95
РеА	0,00	0,00-46,80	0,00-0,00	0,00-0,00	120
АС	0,00	0,00-183,94	0,00-0,00	0,00-3,024	51
Здоровые лица	0,00	0,00-84,00	0,00-0,00	0,00-7,05	69

Таблица 6

Сывороточные концентрации ФНО-α у пациентов, получавших и не получавших базисную терапию

	Сывороточные концентрации ФНО-α				
Группы обследованных лиц	Медиана	Размах (min-max)	95%ДИ для медианы	25-75 перцентили	Число наблюдений
ПА (базисное лечение+)	0,00	0,00-29,44	0,00-0,00	0,00-2,10	42
ПА (базисное лечение-)	0,00	0,00-64,17	0,00-0,00	0,00-0,00	53
АС (базисное лечение+)	0,00	0,00-183,94	0,00-8,29	0,00-5,85	15
АС (базисное лечение-)	0,00	0,00-49,80	0,00-1,71	0,00-2,65	36

Выявлены взаимосвязи между сывороточными концентрациями ФНО-α и величиной индекса активности и тяжести псориаза (PASI) при ПА (r=-0,49, p<0,05), числом Т-супрессоров (r=-0,32, p<0,05) и иммунорегуляторным индексом ПА (r=0,34, p<0,05) при РеА, величиной индекса активности АС BASDAI (r=0,31, p<0,05).

Сывороточные концентрации ИЛ-1β у обследованных лиц представлены в таблице 7.

Установлены статистически значимые различия между сывороточными концентрациями ИЛ-1β у пациентов со СпА и у здоровых лиц и (p=0,036), а также у пациентов с РеА и контрольной группы (p=0,024). Выявлены статистически незначимые различия между сывороточными концентрациями ИЛ-1β у пациентов с ПА и здоровых лиц (p=0,095), пациентами с АС и здоровых лиц (p=0,079), а также пациентами с ПА и РеА (p=0,37), ПА и АС (p=0,98), РеА и АС (p=0,40). Не установлено статистически значимых различий между сывороточными концентрациями ИЛ-1β у больных мужского и женского пола со СпА (p=0,082), с ПА (p=0,085), с РеА (p=0,23), а также у здоровых мужчин и женщин (p=0,15).

Сывороточные концентрации ИЛ-1β у пациентов, получавших и не получавших базисную терапию, представлены в таблице 8.

Различия между сывороточными концентрациями ИЛ-1β у пациентов с ПА, получавшими и не получавшими базисную терапию, оказались статистически высокозначимыми (p=0,0034). Между сывороточными концентрациями ИЛ-1β у пациентов с АС, получавшими и не получавшими базисную тера-

Таблица 7

Сывороточные концентрации ИЛ-1β у обследованных лиц

	Сывороточные концентрации ИЛ-1β				
Группы обследованных лиц	Медиана	Размах (min-max)	95%ДИ для медианы	25-75 перцентили	Число наблюдений
СпА	17,12	0,00-1768,63	10,96-26,87	0,00-83,16	266
ПА	24,02	0,00-1305,48	9,99-38,13	0,00-88,39	95
РеА	10,85	0,00-1164,10	4,00-26,04	0,00-98,85	120
АС	19,08	0,00-1768,63	10,59-39,95	1,25-69,43	51
Здоровые лица	57,12	0,00-697,38	17,31-98,16	14,38-140,60	69

Таблица 8

Сывороточные концентрации ИЛ-1 β у пациентов, получавших и не получавших базисную терапию

	Сывороточные концентрации ИЛ-1 β				
Группы обследованных лиц	Медиана	Размах (min-max)	95%ДИ для медианы	25-75 перцентили	Число наблюдений
ПА (базисное лечение+)	39,97	0,00-1305,48	28,81-142,79	3,80-248,59	42
ПА (базисное лечение-)	10,35	0,00-817,55	0,00-23,98	0,00-41,85	53
АС (базисное лечение+)	16,74	0,00-53,52	0,00-948,23	0,00-38,53	15
АС (базисное лечение-)	26,58	0,00-1768,63	10,16-60,27	5,64-97,10	36

пию, не выявлено статистически значимых различий (p=0,32).

Установлены взаимосвязи между сывороточными концентрациями ИЛ-1β и наличием дактилита (r=0,32, p<0,05), сакроилеита (r=0,35, p<0,05), а также сывороточной концентрацией ИФН-γ (r=0,47, p<0,05).

Сывороточные концентрации ИФН-γ у обследованных лиц представлены в таблице 9.

Установлены статистически незначимые различия между сывороточными концентрациями ИФН-γ у пациентов со СпА и у здоровых лиц и (p=0,38), а также у пациентов с ПА и у контрольной группы (p=0,14). Сывороточные концентрации ИФН-γ у пациентов с РеА (p=0,031) и АС (p=0,011) оказались ниже, чем у здоровых лиц. Выявлены статистически высокозначимые различия между сывороточными концентрациями ИФН-γ у пациентов с ПА и РеА (p=0,000016), а также у пациентов с ПА и АС (p=0,000021). Различия между сывороточными концентрациями ИФН-γ у пациентов с РеА и АС оказались статистически незначимыми (p=0,65).

Сывороточные концентрации ИФН-γ у пациентов, получавших и не получавших базисную терапию, представлены в таблице 10.

Различия между сывороточными концентрациями ИФН-γ у пациентов с ПА, получавшими и не получавшими базисную терапию, оказались статистически незначимыми (p=0,14). Между сывороточными концентрациями ИФН-γ у пациентов с АС, получавшими и не получавшими базисную терапию, не выявлено статистически значимых различий (p=0,19).

Таблица 9

Сывороточные концентрации ИФН-γ у обследованных лиц

	Сывороточные концентрации ИФН- γ				
Группы обследованных лиц	Медиана	Размах (min-max)	95%ДИ для медианы	25-75 перцентили	Число наблюдений
СпА	57,00	0,00-6230,00	42,11-78,80	0,00-181,52	266
ПА	106,75	0,00-6230,00	73,87-166,14	44,21-325,19	95
РеА	34,24	0,00-3604,44	6,95-52,13	0,00-136,90	120
АС	31,09	0,00-1396,00	0,00-58,49	0,00-84,99	51
Здоровые лица	71,36	1,86-1030,20	32,92-94,94	32,62-110,05	69

Таблица 10

Сывороточные концентрации ИФН-γ у пациентов, получавших и не получавших базисную терапию

	Сывороточные концентрации ИЛ-1β				
Группы обследованных лиц	Медиана	Размах (min-max)	95%ДИ для медианы	25-75 перцентили	Число наблюдений
ПА (базисное лечение+)	156,12	0,00-6230,90	73,94-366,33	53,68-568,10	42
ПА (базисное лечение-)	82,37	0,00-3089,00	53,87-172,12	39,73-235,96	53
АС (базисное лечение+)	55,00	0,00-1396,00	0,00-145,47	2,70-121,98	15
АС (базисное лечение-)	6,63	0,00-302,90	0,00-58,80	0,00-87,84	36

Выявлены взаимосвязи между сывороточными концентрациями ИФН-γ и количеством лейкоцитов ($r=-0,38$, $p<0,05$), сывороточной концентрацией ИЛ-1β ($r=0,47$, $p<0,05$) при ПА, а также числом Т-супрессоров ($r=-0,33$, $p<0,05$) при РеА.

Обсуждение

Большинство литературных источников указывает на наличие повышенных сывороточных концентраций ФНО-α при спондилоартропатиях [2, 6, 8]. Однако в некоторых исследованиях обнаружено значительное уменьшение содержания $CD4^+$ и $CD8^+$ клеток, экспрессирующих внутриклеточный ФНО-α как у больных СпА, в частности АС, так и у HLA-B27 позитивных здоровых лиц по сравнению с HLA-B27 негативной контрольной группой [7]. Обнаруженные нами низкие сывороточные концентрации ФНО-α у пациентов со СпА не исключают локальной роли данного цитокина в развитии артрита, сакроилеита, спондилита, энтезопатий и других проявлений заболеваний. Вероятно, определение сывороточных концентраций ФНО-α при СпА необходимо проводить для отбора пациентов, нуждающихся в агрессивном лечении, прежде всего, анти ФНО-α препаратами. Выявленные взаимосвязи между сывороточной концентрацией ФНО-α и индексом активности и тяжести псориаза (PASI) при ПА, числом Т-супрессоров и величиной иммунорегуляторного индекса при РеА, индексом активности BASDAI при АС указывают на патогенетическую роль данного цитокина при СпА. Установлено, что базисная терапия не влияет на сывороточную концентрацию ФНО-α.

Не установлено значимых различий между содержанием ИЛ-1β в сыворотке крови у пациентов с ПА, АС и здоровых лиц, а при СпА в целом и РеА данные величины оказались ниже, чем у доноров. Кроме того, выявлена значительная вариация концентраций ИЛ-1β внутри групп. Полученные результаты согласуются с данными других исследований сывороточных концентраций ИЛ-1β у больных со спондилоартропатиями [4 9]. У пациентов с ПА, получавшими базисную терапию, сывороточные концентрации ИЛ-1β оказались выше, чем у пациентов без базисного лечения. Установлены взаимосвязи между содержанием ИЛ-1β в сыворотке крови и наличием дактилита и сакроилеита, а также сывороточной концентрацией ИФН-γ при ПА, что свидетельствует об участии ИЛ-1β в патогенезе СпА.

При исследовании сывороточных концентраций ИФН-γ при СпА не обнаружены различия между данными величинами у пациентов со СпА в целом и ПА по сравнению с донорами, а содержание ИФН-γ в сыворотке крови при РеА и АС оказалось ниже, чем у здоровых лиц. Выявлена значительная вариация концентраций ИФН-γ внутри групп. Выявлены взаимосвязи между сывороточной

концентрацией ИФН-γ и уровнем лейкоцитов, а также сывороточной концентрацией ИЛ-1β при ПА, числом Т-супрессоров при РеА. Полученные результаты согласуются с литературными данными, свидетельствующими о низкой информативности определения сывороточной концентрации ИФН-γ при СпА.

Заключение

1. Сывороточные концентрации ФНО-α, ИЛ-1β и ИФН-γ у пациентов со СпА сопоставимы или оказываются ниже, чем у здоровых лиц.

2. Существуют значительные вариации сывороточных концентраций ФНО-α, ИЛ-1β и ИФН-γ внутри групп пациентов.

3. Проводимая пациентам со СпА базисная терапия не оказывает влияния на содержание ФНО-α, ИЛ-1β и ИФН-γ в сыворотке крови.

4. Имеется взаимосвязь между сывороточными концентрациями ФНО-α, ИЛ-1β и ИФН-γ с клиническими (величина PASI, наличие дактилита, сакроилеита, индекс BASDAI) и лабораторными (число Т-супрессоров, уровень лейкоцитов) данными при СпА.

Литература

1. Amor, B. Criteria of classification of spondyloarthropathies / B. Amor, M. Dougados, M. Mijiyama / / Rev. Rheum. Mal. Osteoartic. – 1990. – Vol. 7, N 2. – P. 85-89.
2. Ankylosing spondylitis—the current situation and new therapeutic options / D. Zlnay [et al.] // Vnitr. Lek. – 2006. – Vol. 52. – P. 730-735.
3. CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study / W. Taylor [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 54. – P. 2665-2673.
4. 161Cytokine production from peripheral blood mononuclear cells in patients with ankylosing spondylitis and their first-degree relatives / C.T. Chou [et al.] // Arch. Med. Res. – 2007. – Vol. 38, N 1. – P. 190-195.
5. Different cytokine profiles in patients with chronic and acute reactive arthritis / I. Butrimiene [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2004. – Vol. 43, N 10. – P. 1300-1304.
6. Drug insight: anti-tumor-necrosis-factor therapy for ankylosing spondylitis / C. Henderson [et al.] // Nat. Clin. Pract. Rheumatol. – 2006. – Vol. 2. – P. 44-49.
7. Et all CD27+ memory and CD 27- effector CD8+ T cells are responsible for a decreased production of proinflammatory cytokines in HLA B27-positive subjects / S. Kohler [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2005. – Vol. 23. – P. 840-846.
8. Keller, C. Cytokines in seronegative spondyloarthropathies and their modification by TNF blockade: a brief report and literature review / C. Keller, A. Webb, J. Davis // Ann. Rheum. Dis. – 2003. – Vol. 62. – P. 1128-1132.
9. Serum levels of IL-1 β, TNF-α, IL-8, and acute phase proteins in seronegative spondyloarthropathies / B. Sonel [et al.] // Joint. Bone. Spine. – 2002. – Vol. 69. – P. 463-467.
10. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for classification of spondyloarthropathy / M. Dougados [et al.] // Arthritis Rheum. – 1991. – Vol. 34. – P. 1218-1227.
11. Van der Linder, S. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria / S. Van der Linder, H. A. Valkenburg, A. Cats // Arthritis Rheum. – 1984. – Vol. 27. – P. 361-368.

Поступила 24.10.2009 г.
Принята в печать 07.12.2009 г.

© АСИРЯН Е.Г., 2009

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И КРАПИВНИЦЫ ПРИ ЛЯМБЛИОЗЕ У ДЕТЕЙ

АСИРЯН Е.Г.

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

Резюме. Цель работы – выявление особенностей диагностики, клинической картины атопического дерматита и крапивницы при лямблиозе у детей. Обследовано 148 детей с атопическим дерматитом и крапивницей, дети обследованы клинически и лабораторно. Для выявления лямблиоза использовалось исследование кала на цисты лямблий, а также выявление специфических антител класса М и G в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. В результате проведенного обследования были выявлены особенности клинической картины атопического дерматита и крапивницы при лямблиозе у детей. В данной статье показана необходимость обследования детей с аллергопатологией на лямблиоз.

Ключевые слова: *атопический дерматит, крапивница, дети, лямблиоз.*

Abstract. The aim of the present research work was to reveal the peculiarities of diagnosing and clinical picture of atopic dermatitis and nettle rash in children suffering from lambliosis. We examined 148 children with atopic dermatitis and nettle rash by means of clinical and laboratory methods. To reveal lambliosis we used the feces examination for cysts of lamblia and also immunofermental analysis for detection of specific antibodies of IgM and IgG in blood serum. As a result of the conducted examination we found some peculiarities of clinical manifestations of atopic dermatitis and nettle rash in children with lambliosis. The importance of examining the children with allergic diseases for lambliosis is shown in this article.

Лямблиоз – это протозойная инвазия, которая протекает преимущественно с поражением тонкой кишки и сопровождается у части больных аллергическими и неврологическими симптомами. Возбудитель лямблиоза, Lamblia intestinalis, является одним из самых распространенных в мире кишечных патогенов человека [1]. Чаще всего встречается бессимптомное и латентное течение лямблиоза, что при неспецифичности симптомов создает трудности в клинической диагностике [2].

Адрес для корреспонденции: *210040, г. Витебск, ул. Гагарина, д.162, к.2, кв.43, тел. (МТС) 515-04-86. – Асирян Е.Г.*

Выделяют следующие варианты клинического течения лямблиоза:

1. Синдром интоксикации и вегетативных нарушений, который включает утомляемость, недомогание, раздражительность, плаксивость, головные боли, головокружение, боли в области сердца, субфебрилитет.

2. Симптом поражения желудочно-кишечного тракта. Этот симптом характеризуется частым жидким стулом, метеоризмом, болями в животе различной интенсивности, налетом на языке, снижением аппетита, тошнотой, рвотой, нередко может выявляться гепатомегалия.

3. Рецидивирующие проявления дерматита, которые сопровождаются в ряде случа-

ев кожным зудом, упорным блефаритом, приступами бронхиальной астмы. В анализах крови нередко выявляется эозинофилия.

4. Нарушение питания вследствие мальдигестии и мальабсорбции [3].

Среди аллергической патологии лямблиоз наиболее часто выявляется при атопическом дерматите (78,5%) [4].

Атопический дерматит в настоящее время рассматривается как мультифакториальное заболевание, в основе которого лежат различные типы и механизмы аллергии, которые приводят к вовлечению в процесс ряда органов и систем [5]. Его распространенность среди детского населения значительно увеличилась в течение последних десятилетий.

При развитии противогельминтозного иммунитета и аллергических реакций немедленного типа имеется ряд общих механизмов. Как при аллергических реакциях гиперчувствительности немедленного типа, так и при паразитарных инвазиях иммунный ответ развивается по Th2-типу. Образуемые Th2-лимфоцитами интерлейкины (ИЛ-3, 4, 5) вызывают активацию и увеличение количества эозинофилов, тучных клеток и образование реагиновых антител – IgE и IgG4 [6, 7].

По данным литературы, у детей АД имеет стадийное течение – от острых форм у детей раннего возраста до подострых и хронических у старших детей и подростков. Особенностью клинического течения атопического дерматита в настоящее время является учащение перехода острых форм в хронические, нередко тяжелые формы [5]. Один из факторов, способствующих хронизации процесса, – это сочетание атопического дерматита с различными паразитарными инвазиями, что также способствует затяжному течению данного заболевания. Клиническая картина атопического дерматита при лямблиозе у детей имеет следующие особенности:

1. Бледность, особенно лица и носогубного треугольника.

2. Неравномерная окраска кожи в сочетании с ее субиктеричным оттенком.

3. Буровато-иктеричная окраска кожи шеи, груди и живота, особенно на переднебоковых поверхностях, подмышечных складках.

4. На передней поверхности живота выявляются параллельные буроватые линии, напоминающие стрии у беременных.

5. Фолликулярный точечный гиперкератоз, который является наиболее постоянным симптом при лямблиозе. Он проявляется фолликулярными папулами и создает впечатление «гусиной кожи» или «терки», с преимущественной локализацией на разгибательной поверхности рук, ног, боковых поверхностях груди, живота.

6. Изменения на коже шеи у больных проявляются мельчайшей папулезной сыпью, которая располагается в виде прерывистых цепочек, слегка пигментированных, что создает впечатление «волнистой» пигментации.

7. В большинстве случаев у детей и подростков выявляются симптомы поражения красной каймы губ: сухость, шелушение, трещины («заеды») в углах рта [4].

Известно также, что частым симптомом паразитарной инфекции, в том числе и лямблиоза, является крапивница. Крапивница – это гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся появлением кожной сыпи, первичным элементом которой является волдырь и/или реже – папула. Частота данной патологии у детей по данным разных авторов 15-22%. По характеру течения крапивница подразделяется на острую, которая продолжается не более 6 недель, и хроническую, при которой уртикарные элементы многократно повторяются в течение длительного времени – более 6 недель. Выделяют также два клинико-патогенетических варианта крапивницы: аллергическая крапивница, псевдоаллергическая крапивница, которая может быть обусловлена различными факторами, среди которых и паразитарные заболевания [8].

Основную роль в патогенезе крапивницы играют медиаторы, выделяющиеся при дегрануляции тканевых базофилов и базофилов крови. Существует большое количество причин, способных вызвать этот процесс, в том числе и паразитарные инвазии. В ее основе лежит третий тип аллергических реакций по Джеллу и Кумбсу. При данном типе реакций происходит формирование комплек-

са антиген-антитело с последующей активацией системы комплемента, образованием С3а и С5а, связыванием последних с тканевыми базофилами (тучными клетками) и их дегрануляцией [9].

Целью нашего исследования явилось выявление лямблиоза у детей при атопическом дерматите, крапивнице, а также изучение особенностей клинической картины и лечения атопического дерматита и крапивницы при лямблиозе у детей.

Методы

В течение 2008 года на базе аллергологического отделения Витебской детской областной клинической больницы были обследованы дети с атопическим дерматитом и крапивницей в возрасте от 1 года до 15 лет. Дети были обследованы клинически и лабораторно. Клиническое обследование включало анализ истории развития заболевания, истории развития ребенка, клиническое обследование по органам и системам.

Лабораторные методы включали общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, кал на яйца гельминтов. Для диагностики лямблиоза использовали микроскопический метод выявления цист в мазках кала, а также иммунологические методы. ИФА использовали для выявления противолямблиозных антител различных классов в сыворотке крови. Интерпретация полученных результатов следующая: титр специфических антител класса М менее 1:20 – отрицательный, 1:20 – сомнительный, более 1:20 – положительный; титр специфических антител класса G менее 1:100 – отрицательный, 1:100 – сомнительный, более 1:100 – положительный. При обработке полученных данных мы использовали общепринятые методы статистики с использованием компьютерной программы (STATISTIKA 6.0).

Результаты и обсуждения

За весь период наблюдения было обследовано 148 детей с атопическим дерматитом и крапивницей. Из всей группы обследуемых у 53 (35,8%) детей были получены положительные результаты. 32 (60,4%) ребенка лечилось по поводу атопического дерматита, 21 (39,6%) находился на лечении по поводу острой и хронической крапивницы.

Анализируя результаты обследования детей с атопическим дерматитом на лямблиоз, выявлены следующие особенности. У большинства детей, 19 (59,4%), наблюдалось выявление специфических антител класса G в сыворотке крови в титре 1:200 и более, у 4 (12,5%) пациентов одновременно выявлялись специфические антитела класса М и G в диагностических титрах. У 5 (15,6%) детей выявлялись цисты лямблий в кале, однако одновременное выявление цист и специфических антител в диагностических титрах у детей с атопическим дерматитом не выявлялось.

При изучении клинических проявлений атопического дерматита у данной группы пациентов, следует отметить, что все дети поступили с выраженными клиническими проявлениями дерматита. У 11 (34,4%) детей наблюдалось тяжелое течение, у 14 (43,8%) средней степени тяжести, лишь 7 (21,8%) детей в данной группе имели легкое течение. Все дети имели выраженные кожные проявления, у 13 (40,6%) пациентов наблюдалось поражение красной каймы губ: от легкой сухости и шелушения до выраженного хейлита с трещинами в углах рта. В общем анализе крови у 11 (34,4%) детей имелась эозинофилия. По результатам фиброгастродуоденоскопии у 14 (43,8%) детей выявлялась патология со стороны желудочно-кишечного тракта (таблица 1).

Вторая группа детей с положительными результатами обследования на лямблиоз – это дети, лечившиеся по поводу острой и хронической крапивницы. У 12 (57%) детей в данной группе наблюдалась острая генерализованная крапивница, у 9 (43%) хроническая крапивница. Наиболее часто в этой группе, также как и при атопическом дерматите, наблюдалось выявление специфических антител класса G в диагностических титрах – 12 (57%) детей. Следует отметить, что у 4 (19%) детей выявлялись цисты лямблий в кале, у 2 (9,5%) пациентов сочетание цист лямблий в кале и специфических антител класса G. Все пациенты, у которых были выявлены цисты лямб-

Таблица 1

Выявление цист лямблий и специфических антител у детей с атопическим дерматитом и крапивницей

Аллергические реакции	Количество пациентов	Цисты	Ig M	Ig G	Ig M + Ig G	Цисты + антитела
Атопический дерматит	32/60,4%	5/15,6%	4/12,5%	19/59,4%	4/12,5%	-
Острая и хроническая крапивница	21/39,6%	4/19%	2/9,5%	12/57%	1/4,8%	2/9,5%

лий в кале, лечились по поводу острой генерализованной крапивницы. При хронической крапивнице во всех случаях выявлялись специфические антитела класса G в диагностических титрах. В общем анализе крови у детей данной группы эозинофилия выявлялась у 8 (38%) детей. У 6 (28,6%) детей, лечившихся по поводу крапивницы, при фиброгастродуоденоскопии была выявлена патология со стороны желудочно-кишечного тракта.

Известно, что антитела класса IgM выявляются в крови через 10-14 дней после инфицирования. Позже появляются антитела класса IgA и IgG, содержание которых снижается через 1-2 месяца после проведенного эффективного лечения. Антитела класса IgG практически полностью исчезают в течение 3- 6, реже через 9 месяцев. Из этого можно сделать вывод, что инфицирование большинства детей лямблиями в обеих группах произошло задолго до госпитализации детей.

Таким образом, при анализе полученных данных следует отметить, что при сочетании атопического дерматита и лямблиоза у большинства пациентов наблюдалось тяжелое или средней степени тяжести течение дерматита, при объективном обследовании часто выявлялся хейлит. Паразитарные инфекции, в частности лямблиоз, в ряде случаев являются причиной острой генерализованной крапивницы, а также способствуют частому обострению хронической.

В комплекс лечения детей с атопическим дерматитом и крапивницей, с положительными результатами обследования на лямблиоз, был включен противогельминтный препарат немозол, основной механизм действия которого, – деструкция цитоплазматических микроканальцев клеток кишечного тракта гельминтов. Препарат назначался внутрь в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 7 дней. При назначении данного препарата наблюдалось более быстрое купирование симптомов обострения, угасание кожных проявлений, что вероятно свидетельствует о том, что лямблии способны вызывать обострение атопического дерматита, способствовать возникновению острой генерализованной крапивницы, обострению хронической крапивницы.

Заключение

1. Дети с атопическим дерматитом, острой и хронической крапивницей должны быть обследованы на лямблиоз (ИФА, кал на цисты лямблий)**.**

2. При выявлении лямблиоза у детей с атопическим дерматитом необходимо включать в комплекс лечения противогельминтный препарат, что способствует более быстрому угасанию клинических проявлений данной аллергической патологии и ускоряет ремиссию.

3. Детям с острой и генерализованной крапивницей с положительными результатами обследования на лямблиоз следует включать в схему лечения противогельминтный препарат.

Литература

1. Шабалов, Н.П. Лямблиоз у детей / Н.П. Шабалов, Ю.И. Староверов // Новый медицинский журнал. – 1998. - №3. – С.22–26.
2. Dutta, A.K. A randomised multicentre study to compare the safety and efficacy of albendazole and

metronidazole in the treatment of giardiasis in children / A.K.Dutta, M.A. Phadke, A.C. Bagade [et al] // Indian J.Pediatr. – 1994. – Vol. 61(6). – P. 689-93.
3. Коровина, Н.А. Лямблиоз у детей: проблема диагностики и выбора терапии / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Г.Е. Зайденварг [др.] // Русский медицинский журнал – 2008. – №8. – С.34-38.
4. Беляева, Л.М. Атопический дерматит и аллергический ринит у детей и подростков / Л.М. Беляева – Минск: ООО «В.И.З.А.ГРУПП», 2006. – 194 с.
5. Казначеева, Л.Ф. Атопический дерматит у подростков, особенности клинического течения, дифференциальная диагностика, терапия, профилактика / Л.Ф. Казначеева, А.В. Молокова // Materia Medica. 2002. – С.3-15.
6. Новиков Д.К. Клиническая аллергология / Д.К. Новиков – Мн. – 1991. – 523 с.
7. Levy, F. of IL-13 in CD4 T Cell-Dependent IgE Production in Atopy / F. Levy, C. Kristofic, C. Heusser // Int Arch Allergy Immunol. – 1997. – Vol. 112. – P. 49-58.
8. Маслова, Л.В. Крапивница, отек Квинке: учебно-методическое пособие/ Л.В. Маслова. – Минск БелМАПО, 2006. – 36с.
9. Дранник, Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – Москва: «Медицинское информационное агентство», 2003. – 603 с.

Поступила 09.11.2009 г.
Принята в печать 07.12.2009 г.

© БЕРДОВСКАЯ А.Н., МАКСИМОВИЧ Н.А., 2009

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА НА ФОНЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

БЕРДОВСКАЯ А.Н., МАКСИМОВИЧ Н.А.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»;
кафедра педиатрии №2

Резюме. У 38 здоровых и 55 детей и подростков с врожденными пороками сердца выполнен тест с реактивной гиперемией, определены уровни стабильных метаболитов оксида азота, циркулирующих эндотелиальных клеток, состояние окислительных процессов и антиоксидантной защиты. Больные с сердечной недостаточностью имели в крови высокие уровни стабильных метаболитов оксида азота, циркулирующих эндотелиальных клеток, продуктов окислительных процессов и факторов антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: *дети и подростки, врожденные пороки сердца, тест с реактивной гиперемией, оксид азота.*

Abstract. 38 healthy and 55 children and adolescents with congenital heart diseases, have been tested with reactive hyperemia. The levels of stable metabolites of nitric oxide and of circulating endothelial cells, the condition of oxidation processes and antioxidant protection have been determined as well. Patients with heart failure had high levels of stable nitric oxide metabolites and of circulating endothelial cells; disorders of oxidation processes and antioxidant protection.

Хроническая сердечная недостаточность (СН) – одна из основных причин инвалидизации и смертности у детей с врожденными пороками сердца (ВПС) в любом возрасте.

Характер и скорость прогрессирования СН во многом зависит от развития компенсаторной гипертрофии миокарда и состояния коллатерального кровообращения тканей. Многие исследователи генез СН связывают с повреждением сосудистой стенки и развитием эндотелиальной дисфункции [1].

Учитывая последнее, патологическим изменениям вазоактивных свойств эндотелия в последние годы придается особое значение как в формировании, так и в прогрессировании сердечной недостаточности. Структурная перестройка и дилатация отделов сердца, системная вазоконстрикция, сосудистое ремоделирование, повышающее постнагрузку на левый желудочек, все чаще расценивают в качестве ключевых звеньев цепи патогенеза СН [6].

Считают, что при хронической СН происходит цитокиновая активация, тесно связанная с нарушением функции эндотелия, тканевой гипоксией, повреждением кардиомиоцитов и эндотоксемией [8].

По некоторым данным и, в частности, согласно гипотезе экстрамиокардиальной продукции цитокинов, дисфункцию эндотелия

Адрес для корреспонденции: *230009, г.Гродно, ул. Горького, 80, тел. +375-152-72-25-04. – Бердовская А.Н.*

(ДЭ) со снижением эндотелий зависимой вазодилатации (ЭЗВД) считают пусковым механизмом повышения выработки цитокинов, что приводит к усугублению тканевой гипоксии, увеличению уровня свободных радикалов, повреждению миокарда и снижению сердечного выброса [1].

Полагают, что причинами развития ДЭ являются гемодинамическая перегрузка проводящих артерий, гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатоадреналовой систем, нарушения в рецепторном аппарате эндотелия и снижения продукции в эндотелиоцитах главного вазодилататорного агента – оксида азота. Принять считать, что наиболее клинически доступными признаками ДЭ являются снижение ЭЗВД и увеличение десквамированных эндотелиоцитов [1].

Вышеизложенные сведения о роли ДЭ в патогенезе развития СН базируются преимущественно на данных, полученных в условиях экспериментов или у взрослых больных с ВПС [8]. У детей с ВПС не изучена роль процессов десквамации эндотелиоцитов, продуктов перекисного окисления липидов и факторов антиоксидантной защиты в развитии ДЭ.

В связи с этим цель работы – выяснение механизмов развития ДЭ у детей с врожденными пороками сердца, сопровождающихся сердечной недостаточностью, путем исследования продукции NO, окислительных, антиоксидантных процессов в организме и степени десквамации эндотелия.

Методы

Под нашим наблюдением находилось 55 детей с естественным течением ВПС (общая группа) и 38 практически здоровых детей (группа сравнения). Из исследования были исключены дети, имеющие легочную гипертензию.

Общая группа больных состояла из 16 детей с ВПС с СН (1-ая подгруппа) и 39 детей с ВПС без СН (2-я подгруппа). Первую подгруппу составили больные с ВПС с обогащением (50%) и с обеднением (6%) малого круга кровообращения, 19% – с обеднением большого круга кровообращения и 25% с более редкими ВПС. Вторую подгруппу составили 56,5% больных с обогащением малого круга кровообращения, 5% – с обеднением малого круга, 15,5% – с обеднением большого круга кровообращения, 23% с более редкими ВПС. Различий в структуре ВПС между подгруппами установлено не было ($p<0,005$). В 1-й подгруппе 14 пациентов имели проявления сердечной недостаточности 1 степени и 6 – 2 степени (одышка, увеличение размеров печени и селезенки, отеки). Средний возраст детей основной группы составил 11,7± 3,68 года (минимальный – 3,8 года и максимальный – 17 лет). Мальчики составили 47%, девочки – 53%. Подгруппы детей не отличались по возрасту, росту и массе тела ($p>0,05$).

Исследования проводились на базе клиники педиатрии Гродненского государственного медицинского университета в 5-ом соматическом отделении Гродненской областной детской клинической больницы.

Диагноз ВПС устанавливался путем комплексного клинического обследования больных детей и подростков. На проведение всех исследований было получено информированное согласие от родителей. Верификация диагноза ВПС осуществлялась путем использования ультразвуковых доплеровских аппаратов «Philips» (США) и «Hitachi» (Япония), функциональные свойства эндотелия изучались с помощью реовазографического компьютерного комплекса «Интекард-3 Сигма» (Республика Беларусь), а нарушение процессов проведения и возбуждения – на электрокардиографическом трехканальном компьютерном комплексе «Shiller AT-104 PC» (Швейцария). Степень сердечной недостаточности оценивали клинически согласно классификации Н. Д. Стражеско и В.Х. Василенко в модификации Института сердечно-сосудистой хирургии им А.Н. Бакулева АМН СССР, 1980 г.

Функциональное состояние эндотелия сосудов определяли неинвазивным методом с использованием пробы с реактивной гиперемией по общепринятой методике в модификации [2]. Проба с реактивной гиперемией у всех детей выполнена в условиях реовазографического исследования пульсового кровотока (ПК) по следующей методике. Оценку ЭЗВД или продукции оксида азота эндотели-

ем осуществляли по максимальному приросту ПК ($\Delta ПК_{макс}$) в предплечье в течение первых 1,5 минут периода реактивной гиперемии после восстановления кровотока в плечевой артерии. Длительность окклюзии плечевой артерии в тесте с реактивной гиперемией составляла четыре минуты при уровне систолического артериального давления выше, чем у больного, на 50 мм рт. ст.

Суммарная продукция NO в организме оценивалась по концентрации стабильных метаболитов оксида азота $[NO]_x$ в плазме крови с использованием реактива Грисса (растворы сульфаниловой кислоты и α-нафтиламина) [7]. Морфологические признаки повышенной десквамации эндотелия оценивали по количеству циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в плазме крови [4]. Метод основан на изоляции клеток эндотелия вместе с тромбоцитами и последующим осаждением тромбоцитов с помощью аденозиндифосфата и их микроскопирования.

Состояние окислительных процессов оценивали по концентрации продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ): диеновых конъюгатов (ДК) и оснований Шиффа (ОШ). Состояние антиоксидантной защиты (АОЗ) оценивали по концентрации α-токоферола (α-Т). Данные показатели изучали в плазме крови и эритроцитах с использованием классических методов.

Содержание диеновых конъюгатов оценивали по интенсивности УФ-поглощения коньюгированными диеновыми структурами гидроперекисей липидов спектрофотометрически [5, 9]. Концентрацию оснований Шиффа определяли по интенсивности флуоресценции пектрофлуориметрически [10]. Содержание а-токоферола оценивали по интенсивности флуоресценции гексанового экстракта [3].

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0 с использованием непараметрических методов. Для сравнения независимых выборок применяли тест Манна-Уитни. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

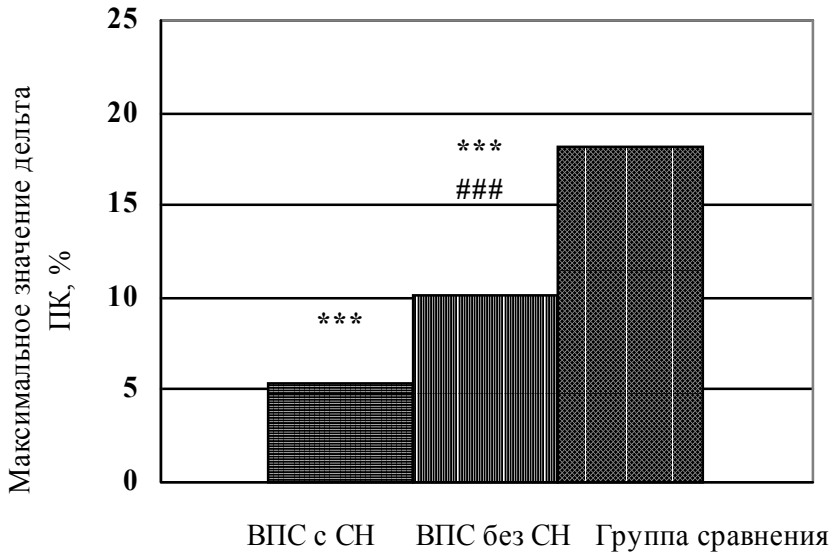

Рис.1. Изменение максимального прироста пульсового кровотока у больных с врожденными пороками сердца.
Условные обозначения: ВПС с СН – 1-я подгруппа больных с ВПС с сердечной недостаточностью; ВПС без СН – 2-я подгруппа больных с ВПС без сердечной недостаточности.
*, **, *** – статистически значимые различия показателей с вероятностью ошибки – P<0,05; P<0,01 и P<0,001 для критерия Манна-Уитни, соответственно между 1-й и 2-ой подгруппами и группой сравнения. #, ##, ### – статистически значимые различия показателей 1 и 2 подгрупп больных с вероятностью ошибки – p<0,05; p<0,01 и p<0,001 для критерия Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что у детей с врожденными пороками сердца, имеющих сердечную недостаточность, $\Delta ПК_{макс}$ оказался достоверно ниже (5,31±2,41%) и свидетельствовал о ДЭ, чем у детей с ВПС без СН (10,1±3,76% p<0,001) (рисунок 1).

У практически здоровых детей уровень $\Delta ПК_{макс}$ составил 18,22±4,7%, что оказалось выше, чем в 1-й (p<0,001) и во 2-й (p<0,001) подгруппах.

В 1-й – подгруппе 94% детей имели ДЭ, в то время как во 2-й подгруппе ДЭ обнаружена у 53,8% детей (p<0,001).

Уровень $\Delta ПК_{макс}$ у практически здоровых детей оказался в 4 раза выше, чем у детей с ВПС, имеющих СН, и в 1,5 раза выше в сравнении с детьми без СН.

Найденная в общей группе больных отрицательная ассоциация между уровнем $\Delta ПК_{макс}$ и степенью СН (r=-0,58, p<0,001) подтверждает выявленную закономерность.

Для оценки суммарной продукции NO в организме эндотелия исследован уровень стабильных метаболитов NO в плазме крови больных.

У детей 1-й подгруппы $[NO]_x$ в плазме крови оказалась выше (59,3±3,16 мкмоль/л), чем во 2-й группе (39,4±6,25 мкмоль/л, p0,001) и группе сравнения (27,5±5,88 мкмоль/л, p<0,001) (рисунок 2).

Полученные данные подтверждают участие оксида азота в формировании СН у данной категории детей, а резкое повышение его уровня в плазме крови у больных с СН может быть связано с повышением активности индуцибельной NO-синтетазы макрофагов, повышением уровня пероксинитрита и угрозой оксидативного стресса [8].

Определение содержания количества ЦЭК в крови больных с ВПС показало, что более значительное их повышение наблюдается в подгруппе детей с СН (16,9±1,84x10^4/л), по сравнению с практически здоровыми детьми (5,0±1,87x10^4/л, p<0,001) и больными 2-й подгруппы (11,7±2,20x10^4/л, p<0,05) (рисунок 3).

В подтверждение вышеизложенному выявлены отрицательные корреляционные

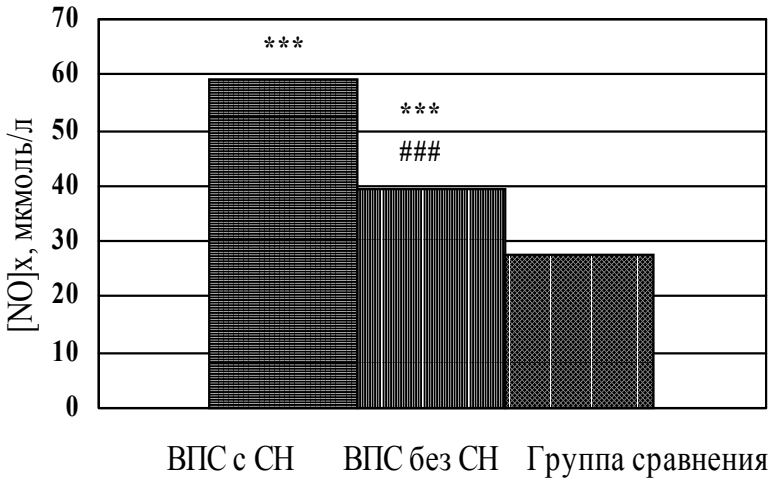

Рис. 2. Уровень стабильных метаболитов оксида азота [NOx] у детей с врожденными пороками сердца.
Условные обозначения: ВПС с СН – 1-я подгруппа больных с ВПС с сердечной недостаточностью; ВПС без СН – 2-я подгруппа больных с ВПС без сердечной недостаточности. *, **, *** – статистически значимые различия показателей с вероятностью ошибки – P<0,05; P<0,01 и P<0,001 для критерия Манна-Уитни, соответственно между 1-й и 2-ой подгруппами и группой сравнения. $^{\#}$, $^{\#\#}$, $^{\#\#\#}$ – статистически значимые различия показателей 1 и 2 подгрупп больных с вероятностью ошибки – p<0,05; p<0,01 и p<0,001 для критерия Манна-Уитни.

зависимости между степенью $\Delta ПК_{макс}$ и уровнем NO_x в подгруппах больных с СН (r=-0,70; p<0,001) и без СН (r=-0,49; p<0,001). Аналогичная закономерность установлена между степенью $\Delta ПК_{макс}$ с уровнем ЦЭК в 1-й (r=-0,79; p<0,001) и во 2-й (r=- 0,64; p<0,001), подгруппах больных с ВПС.

Установлено, что у детей с ВПС 1-й подгруппы уровень ДК в плазме крови оказался выше (4,4±1,01 ЕД/мл), чем в подгруппе без СН (2,2±0,6ЕД/мл, p<0,001) (рисунок 4).

По сравнению со здоровыми детьми (1,4±0,41 ЕД/мл), уровень ДК в плазме крови оказался в 3 раза выше (p<0,001) в 1-й и в 1,5 раза выше во 2-й подгруппах (p<0,001).

Подобная закономерность выявлена при определении ДК в эритроцитах крови между 1-й (16,8±1,77ЕД/мл) и 2-й (12,2±2,80ЕД/мл, (p<0,05)) подгруппами, а также между группой сравнения (5,2±1,39ЕД/мл,) с 1-й (p<0,001) и 2-й (p<0,001) подгруппами.

Уровень оснований Шиффа в плазме крови у детей 1-й подгруппы (228,5±63,56 ЕД/мл) был выше, чем во 2-й подгруппе (161,2±65,38ЕД/мл, p<0,01). Содержание оснований Шиффа в плазме крови в группе сравнения оказалось ниже (136,1±18,70 ЕД/мл), чем в 1-й (p<0,001) и 2-й (p<0,001) подгруппах.

Анализ динамики оснований Шиффа в эритроцитах крови (1-я подгруппа-430,3± 121,60ЕД/мл и 2-я подгруппа – 244,0± 79,34 ЕД/мл, p<0,05) подтвердил вышеизложенные закономерности, вследствие чего, уровень ОШ в 1-й подгруппе оказался выше, чем в группе сравнения (120,07±15,68 ЕД/мл, p<0,001) и во 2-й подгруппе (p<0,001).

Содержание α-токоферола в плазме крови составило в 1-й подгруппе – 12,5 ± 4,11 мкМ/л и во 2-й – 16,5±3,44 мкМ/л, (p<0,001). Уровень α-токоферола в группе сравнения оказался выше (22,00±4,09мкМ/л), чем в 1-й

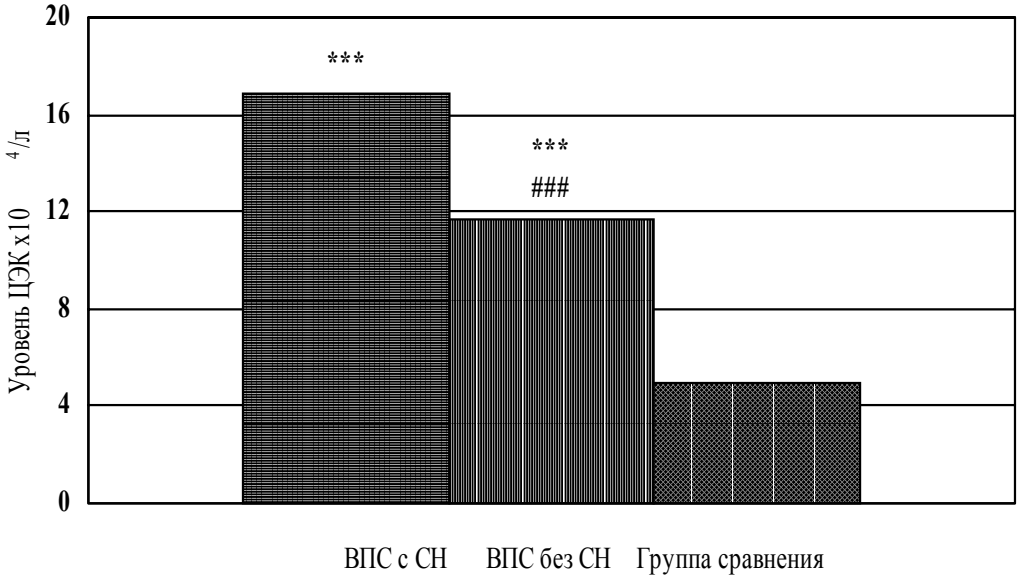

Рис. 3. Концентрация циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) у детей с врожденными пороками сердца.
Условные обозначения: ВПС с СН – 1-я подгруппа больных с ВПС с сердечной недостаточностью; ВПС без СН – 2-я подгруппа больных с ВПС без сердечной недостаточности. *, **, *** – статистически значимые различия показателей с вероятностью ошибки – P<0,05; P<0,01 и P<0,001 для критерия Манна-Уитни, соответственно между 1-й и 2-ой подгруппами и группой сравнения. #, ##, ### – статистически значимые различия показателей 1 и 2 подгрупп больных с вероятностью ошибки – p<0,05; p<0,01 и p<0,001 для критерия Манна-Уитни.

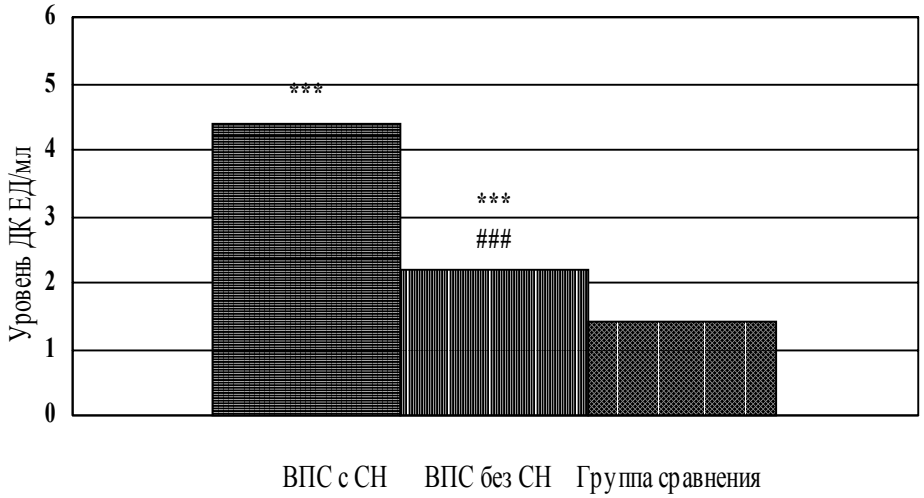

Рис. 4. Уровень диеновых конъюгатов в плазме крови у детей с врожденными пороками сердца. Условные обозначения: ВПС с СН – 1-я подгруппа больных с ВПС с сердечной недостаточностью; ВПС без СН – 2-я подгруппа больных с ВПС без сердечной недостаточности. *, **, *** – статистически значимые различия показателей с вероятностью ошибки – P<0,05; P<0,01 и P<0,001 для критерия Манна-Уитни, соответственно между 1-й и 2-ой подгруппами и группой сравнения. $^{\#}$,$^{\#\#}$,$^{\#\#\#}$– статистически значимые различия показателей 1 и 2 подгрупп больных с вероятностью ошибки – p<0,05; p<0,01 и p<0,001 для критерия Манна-Уитни.

(p<0,001) и во 2-й (p<0,001) подгруппах. Содержание α-токоферола в эритроцитах крови у больных во 2-й подгруппе было также более высоким (83,5±25,33 мкМ/л), чем в 1-й подгруппе (65,8±10,48мкМ/л, p<0,001), а в группе сравнения (110,55±17,76мкМ/л).

Таким образом, показано, что СН при ВПС сопровождается выраженным повышением продукции NO в организме, активацией окислительных процессов, снижением АОЗ, повышением процессов десквамации эндотелия, что приводит к снижению зависимых от эндотелия дилатационных свойств сосудов с формированием патологически сниженной ЭЗВД или ДЭ.

Заключение

У больных с ВПС с СН и без СН по сравнению со здоровыми детьми выявлены патологически высокие уровни продуктов ПОЛ (p<0,001), [NO_x] (p<0,001), ЦЭК (p<0,001) и низкие значения показателей АОЗ (p<0,001), ЭЗВД (p<0,001). Наиболее выраженные изменения данных показателей выявлены у больных с СН. В итоге в подгруппе больных с ВПС с СН выраженное повышение продукции NO, уровня ЦЭК на фоне активации системы ПОЛ и снижения АОЗ сопровождалось развитием ДЭ.

Таким образом, установлено, что на фоне гипоксического состояния у больных с СН наблюдается патологическая депрессия ЭЗВД сосудов. Это приводит к усугублению тканевой гипоксии, повреждению кардиомиоцитов, хронической эндотоксемии, в результате чего в сосудистом русле накапливаются продукты активации NO (пероксинитрит и др.), которые оказывают дополнительное повреждающее действие на сосудистый эндотелий, приводя к повышению его десквамации и обуславливая формирование порочного круга. Предполагается, что терапевтическими воздействиями на систему «L-аргинин-

NO» можно существенно улучшить кровоснабжение органов и тканей, а также качество предоперационной подготовки и послеоперационной реабилитации больных.

Литература

1. Леонтьева, И. В. Современные представления о лечении сердечной недостаточности у детей / И. В. Леонтьева // Лечащий врач. – 2004. – № 6. – С.40-46.
2. Вильчук, К. У. Методические рекомендации МЗ РБ / К. У. Вильчук, Н. А. Максимович, Н. Е. Максимович. – Гродно, 2001. – 19 с.
3. Одновременное флюорометрическое определение концентрации витаминов Е и А в сыворотке крови / Р. Ч. Черняускене [и др.] // Лабораторное дело. – 1984. – Т. 6. – С. 362-365.
4. Современные экспериментальные методы оценки состояния морфо-функциональных свойств эндотелия / Н. Е. Максимович [и др.] // Журнал ГрГМУ. – 2004. – № 2. – С. 26-30.
5. Костюк, В. А. Спектрофотометрическое определение диеновых конъюгатов / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Е. Ф. Лунец // Вопросы мед. химии. – 1984. – № 4. – С.125-127.
6. Хоффман, Дж. Детская кардиология / Дж. Хоффман. – М.: Практика, 2006. – С. 114-296.
7. An assay method for nitric oxide-related compounds in whole blood / M. Sonoda [et al.] // Anal. Biochim. – 1997. – Vol. 247, N 2. – P. 417-427.
8. Beynon, J. H. An open, parallel group comparison of quinapril and captopril, when added to diuretic therapy, in the treatment of elderly patients with heart failure / J. H. Beynon, M. S. Pathy // J. Curr. Med. Res. – 1997. – P. 583-592.
9. Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research-Elsevier / C. A.Rice-Evans [et al.]. – Amsterdam-London-New York-Tokio: Elsevier, 1991. – 291 p.
10. Fletcher, B. L. Measurement of fluorescent lipid peroxidation products in biological systems and tissues / B. L. Fletcher, C. J. Dillard, A. L. Tappel // Anal. Biochem. – 1973. – Vol.52.-N 1. – P. 1-9.

Поступила 14.10.2009 г.
Принята в печать 07.12.2009 г.

© МАКСИМОВИЧ Н. А., 2009

РОЛЬ ФАКТОРОВ РИСКА, ЭНДОТЕЛИЯ И ГЕМОДИНАМИКИ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕДГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ С ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

МАКСИМОВИЧ Н. А.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»;
кафедра педиатрии №2

Резюме. У 190 здоровых и 324 больных детей и подростков с вегетативной дисфункцией (ВД) выполнен тест с реактивной гиперемией, определены показатели центральной гемодинамики и степень отягощенности факторами риска (ФР) атеросклероза. При высоком нормальном АД (предгипертензия) (n=178) у большинства больных выявлен высокий уровень ФР (57%), при низком нормальном АД (n=96) – низкий (57%) уровень ФР, а при нормальном АД (n=50) у 38% больных ФР не обнаружены. У 64% больных с предгипертензией обнаружена дисфункция эндотелия. В подгруппе больных с предгипертензией наблюдали увеличение работы сердца, общего периферического сопротивления и почти у половины больных (43%) - патологические (гиперкинетический и гипокинетический) типы гемодинамики. Дисфункция эндотелия является одним из ФР формирования предгипертензивных состояний у больных с ВД и требует поиска путей их коррекции.

Ключевые слова: *дети, вегетативная, эндотелиальная дисфункция, предгипертензия, факторы риска.*

Abstract. The test with reactive hyperemia was conducted in 190 healthy and 324 children and adolescents with vegetative dysfunction, the central hemodynamics parameters and the extent of atherosclerosis risk factors were studied. The patients with high normal level of arterial pressure (prehypertension) (n=178) more often had high level of risk factors (57%), in patients with low normal level of arterial pressure (n=96) – the level of risk factors was low (57%), in case of normal arterial pressure (n=50) in 38% of patients risk factors were not found out. In 64% of patients with prehypertension endothelium dysfunction was revealed. In children with prehypertension the increase of heart work, peripheral resistance and in about half of the patients (43%) – the pathological types of hemodynamics (hyperkinetic and hypokinetic) were observed. The conclusion can be made that endothelium dysfunction is one of risk factors of prehypertensive condition development in patients with vegetative dysfunction and demands search for ways to correct it.

Первичная артериальная гипертензия (АГ) существенно «помолодела» и не является редкостью у детей и особенно у подростков [1, 2]. В течение последующих 3-7 лет АД остается повышенным у 33-42% подростков, а у 17-26% подростков АГ приобретает прогрессирующее течение.

Адрес для корреспонденции: *230009, г.Гродно, ул. Горького, 80, Гродненский медицинский университет, кафедра педиатрии №2, тел. +375-152-433257. – Максимович Н.А.*

Тесная связь повышенного АД с развитием АГ у взрослых требует внимания к каждому факту повышения АД в раннем возрасте [8]. В качестве ранних форм АГ и других заболеваний атерогенного характера у детей и подростков рассматривается вегетативная дисфункция (ВД) с предгипертензией или с высоким нормальным артериальным давлением (ВНАД) [2, 5, 12]. На основании данных аутопсии тканей погибших от травм подростков и лиц молодого возраста установле-

на связь между уровнем АД и степенью атеросклеротических повреждений аорты и венечных артерий [11].

Приобретает актуальность исследование механизмов трансформации предгипертензивных состояний в стабильные формы АГ [1, 2, 10]. Выделение понятия «ВНАД» или «предгипертензия» позволяет выявить группу риска по развитию АГ, своевременно начать проведение профилактических мероприятий [13].

В соответствии с классическими представлениями уровень АД обеспечивается тремя основными гемодинамическими показателями: величиной ударного объема крови (УОК), минутного объема кровообращения (МОК), общего периферического сопротивления (ОПС) и объемом циркулирующей крови. Величина сердечного выброса в основном зависит от сократимости миокарда левого желудочка и частоты сердечных сокращений, роль которых при ВД с ВНАД широко изучена. Механизмы же формирования ОПС при ВД с ВНАД изучены недостаточно. Согласно классическим представлениям, ведущим механизмом в повышении АД при ВД у детей и подростков является нарушение равновесия между прессорными и депрессорными системами организма с преобладанием констрикторных влияний симпатического отдела вегетативной нервной системы.

В связи с формированием представлений о важной роли вырабатываемых в сосудистом эндотелии вазоактивных веществ как вазодилататорной, так и вазоконстрикторной природы в формировании сосудистого тонуса очевидным является факт, что эндотелий играет существенную роль в нарушениях сосудистого тонуса у детей и подростков с ВД [3].

Вышесказанное подтверждается как экспериментальными исследованиями, так и исследованиями клинического плана [8]. Ингибирование NO-синтазы, отвечающей за образование в сосудистом эндотелии вазодилататора оксида азота (NO), в эксперименте быстро приводит к повышению АД. По некоторым данным, дисфункция эндотелия (ДЭ) сосудов предшествует развитию АГ и является ранним признаком повреждающего действия факторов риска (ФР) на эндотелий [6, 7].

Установлено, что длительное нарушение регуляции тонуса сосудов может привести к стойкому изменению гемодинамических показателей: сердечного выброса, ОПС и ОЦК и повышению АД. Роль последствий недостаточной продукции NO эндотелием в изменении параметров центральной гемодинамики при ВД у детей и подростков не изучена. Отсутствуют сведения и об особенностях функционирования центральной и периферической гемодинамики у больных ВД, имеющих ВНАД, в условиях ДЭ.

Выяснение роли ДЭ как фактора трансформации ВНАД при ВД в стабильные формы АГ позволит осуществить разработку эффективных путей диагностики, лечения и профилактики нарушения регуляции сосудистого тонуса у данной категории больных.

Целью исследований является определение роли нарушений вазоактивных свойств эндотелия сосудов, центральной гемодинамики, а также сочетанного действии факторов риска атеросклероза в этиопатогенезе высокого нормального артериального давления у детей и подростков с вегетативной дисфункцией.

Методы

Исследования выполнены у 514 детей и подростков обоего пола в возрасте от 8 до 17 лет. Контрольную группу составили 190 здоровых детей и подростков. В основную опытную группу вошли 324 ребенка и подростка с ВД с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы, находившиеся на стационарном обследовании и лечении в условиях соматического отделения УЗ «Детская областная клиническая больница» г. Гродно. У всех детей и подростков была осуществлена оценка физического развития, а у больных с целью верификации диагноза выполнено полное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование. Для достижения поставленной в работе цели у всех детей и подростков проведена оценка уровня отягощенности ФР атеросклероза, осуществлены исследования состояния вазоактивных

свойств эндотелия сосудов и показателей центральной гемодинамики.

Оценку уровня отягощенности ФР атеросклероза осуществляли объективными методами (определение уровня АД) и путем тщательного сбора анамнеза жизни по общепринятой методике. В качестве основных факторов риска ДЭ анализировали наличие наследственной отягощенности по сердечно-сосудистой патологии атерогенного генеза у кровных родственников 3-х поколений, наличие повышенного нормального АД, пассивного и/или активного курения, гиподинамии, атерогенного питания и воздействия стресса [13]. Каждому из ФР была присвоена стандартная система оценки: наличие ФР обозначали «единицей», а отсутствие – «нулем». Благодаря данному подходу установлен относительный индивидуальный уровень отягощенности ФР каждого испытуемого в единицах (от «0» до «6» условных единиц). Суммарный уровень отягощенности до 2-х условных единиц считали низким, выше 2-х – средним и выше 4-х (5-6 ФР) – высоким.

По уровню АД из когорты пациентов основной опытной группы были сформированы подгруппы детей и подростков с предгипертензией (подгруппа 1, n=178) или с высоким нормальным уровнем АД (ВНАД), с нормотензией (подгруппа 2, n=50) или с нормальным уровнем АД (НАД) и с предгипотензией (подгруппа 3, n=96) или с низким нормальным уровнем АД (ННАД).

Диагностика повышенного и пониженного артериального давления проводилась по процентильным сеткам в соответствии с возрастом, полом и ростом пациента [13]. Термином «высокое нормальное артериальное давление» обозначали уровень систолического и/или диастолического АД у детей и подростков, соответствующий 90-94 процентилям возрастной нормы АД (с учётом пола и роста).

Оценку функционального состояния эндотелия сосудов у всех детей и подростков осуществляли путем выполнения теста с реактивной гиперемией и пробы с нитроглицерином (0,01мг/кг) на фоне исследования пульсового кровотока (ПК) предплечья, а также его максимального прироста ($\Delta ПК_{макс.}$) на реоанализаторе (реоанализатор 5А-05, Украина) [4, 7]. Результаты теста с реактивной гиперемией отражают состояние эндотелий зависимой вазодилатации (ЭЗВД) и NO-синтазную активность эндотелия только при условии отсутствия изменений эндотелий независимой вазодилатации. Увеличение $\Delta ПК_{макс.}$ менее чем на 10% трактовали как снижение NO-синтазной активности эндотелия, а увеличение ПК в предплечье на 19% и больше после приема нитроглицерина свидетельствовало об отсутствии нарушений эндотелий независимой вазодилатации.

Кроме этого, методом реокардиографии исследованы основные интегральные показатели центральной гемодинамики: частота сердечных сокращений ЧСС, УОК, МОК, среднее артериальное давление (САД), ОПС, а также минутная работа сердца (Am) в условиях покоя.

Исследуемые группы больных детей и подростков (основная и контрольная) были однотипными по половым, возрастным и массо-ростовым показателям ($p>0,05$). Все подгруппы больных и здоровых детей и подростков не различались по полу, возрасту и росту ($p>0,05$).

Полученные результаты обработаны с помощью стандартной лицензионной программы «Statistika 6,0» методами параметрической и непараметрической статистики с использованием критерия Манна-Уитни и корреляционного анализа по Спирману при уровне значимости $p<0,05$ и представлены в виде среднего квадратичного отклонения (M±STD).

Результаты и их обсуждение

При выполнении теста с реактивной гиперемией степень $\Delta ПК_{макс.}$ в предплечье детей и подростков с ВНАД составила 10,5±4,04%, что ниже, чем в подгруппах больных с ННАД – 15,4±3,83% ($p<0,001$) и с НАД – 16,2±5,55% ($p<0,001$), а также в контрольной группе (19,1±4,06%, $p<0,001$) (рисунок 1). После приема нитроглицерина ПК во всех подгруппах здоровых и больных детей на 3-й и 6-й минутах увеличился, и его прирост соответствовал норме (более 19%).

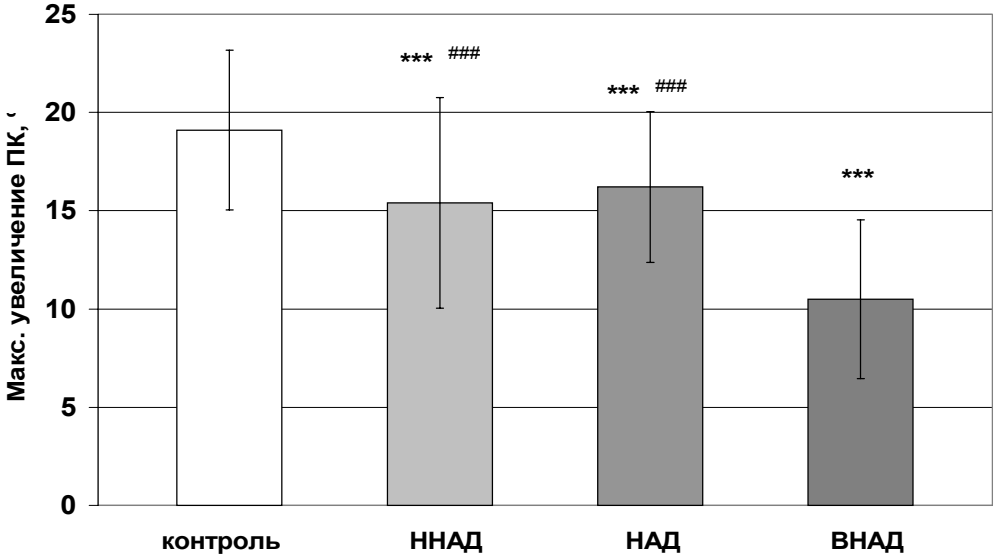

Рис. 1. Максимальный прирост пульсового кровотока ($\Delta ПК_{макс.}$) в предплечье при выполнении теста с реактивной гиперемией у детей и подростков с вегетативной дисфункцией и с различным уровнем АД.
Примечание: группа здоровых (контроль) и подгруппы больных с ВД детей и подростков с нормальным АД (НАД), низким нормальным АД (ННАД) и высоким нормальным АД (ВНАД); $^{*}, ^{**}, ^{***}$ – статистические различия показателя между контрольной группой и подгруппами детей и подростков с НАД, ННАД и ВНАД с вероятностью ошибки $p<0,05$; $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно, для критерия Манна-Уитни. $^{\#}, ^{\#\#}, ^{\#\#\#}$ – статистические различия показателя в подгруппе больных с ВНАД с подгруппами больных с НАД, ННАД с вероятностью ошибки – $p<0,05$; $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно, для критерия Манна-Уитни.

Исходя из полученных результатов, у детей и подростков с ВНАД имеет место предпатологическое снижение эндотелий зависимой дилатации сосудов. Более тщательный анализ показал, что у большинства больных с ВНАД (64%) имеет место патологическое (<10%) снижение ЭЗВД или наличие ДЭ. Между подгруппами с ННАД и с НАД различий в ЭЗВД не было выявлено ($p>0,05$), и она оставалась в пределах нормы, хотя была ниже, чем в группе здоровых детей и подростков ($p<0,001$), и выше, чем у больных с ВНАД ($p<0,001$).

При исследовании уровня отягощенности ФР больных всех трех подгрупп установлено, что из каждых 10 детей и подростков с ВНАД около 6 больных имеют высокий (57%), 2 – средний (19%) и 2 (24%) – низкий уровни отягощенности ФР (рисунок 2). По сравнению с больными с ВНАД, при ННАД 6 (57%, $p<0,001$) из каждых десяти больных детей и подростков имеют низкий, 3 (32%, $p<0,001$) – средний, 1 (10%, $p<0,001$) – высокий уровни отягощенности ФР, а у 1% больных отягощенность ФР не выявлена. Из каждых 10 обследованных больных с НАД, по сравнению с ВНАД, 4 ребенка и подростка (38%, $p<0,001$) не имеют отягощенности ФР, более 3-х больных (34%, $p<0,001$) имеют среднюю, 2 – низкую (20%, $p>0,05$), а менее одного (8%, $p<0,001$) высокую степень отягощенности ФР.

Из каждых 10 здоровых детей и подростков (по сравнению с больными с ВНАД), более 4-х (45%, $p<0,001$) имеют низкий уровень отягощенности ФР (НУФР), 3 человека (29%, $p<0,001$) – средний уровень ФР (СУФР), менее 1 (6%, $p<0,001$) – высокий уровень ФР (ВУФР) и 2-е больных (20%, $p<0,001$) не имели отягощенности ФР.

Итак, при ВНАД подавляющее большинство детей и подростков имеют высокий уровень ФР, при ННАД – низкий и средний, при НАД большинство больных не имеют отягощенности ФР или имеют средний и низкий уровни отягощенности ФР.

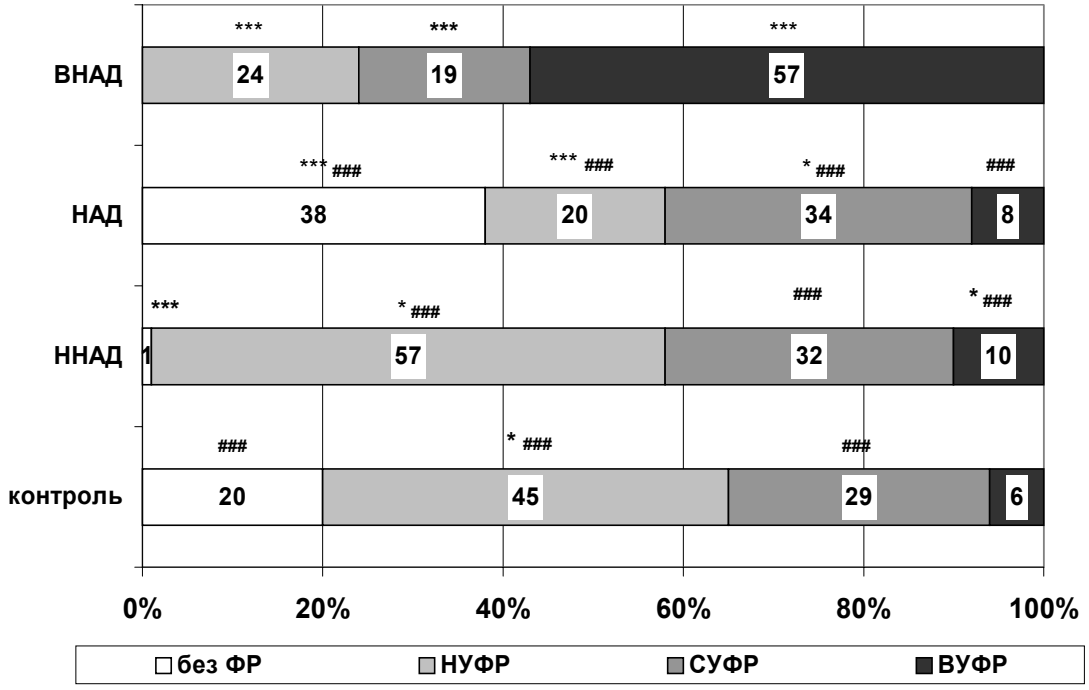

Рис.2. Уровень отягощенности факторами риска (ФР) атеросклероза у детей и подростков с вегетативной дисфункцией и с различным уровнем АД.
Примечание: группа здоровых (контроль) и подгруппы больных с ВД детей и подростков с нормальным АД (НАД), низким нормальным АД (ННАД) и высоким нормальным АД (ВНАД); *, **, *** – статистические различия показателя между контрольной группой и подгруппами детей и подростков с НАД, ННАД и ВНАД с вероятностью ошибки $p<0,05$; $p<0,01$ и $p<0,001$.
$^{\#}$, $^{\#\#}$, $^{\#\#\#}$ – статистические различия показателя в подгруппе больных с ВНАД с подгруппами больных с НАД, ННАД с вероятностью ошибки - $p<0,05$; $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно.

Длительность анамнеза заболевания (10,1 месяца) и действия управляемых ФР у больных с ВНАД была в 3 раза большей ($p<0,001$), чем у больных с НАД (3,2 мес.), и почти в 5 раз большей ($p<0,001$), чем у больных с ННАД.

В итоге суммарный уровень отягощенности ФР больных с ВНАД оказался высоким (4,2 усл.ед.), с ННАД – средним (2,3 усл. ед.) и у больных с НАД – низким (1,9 усл.ед.). Кроме этого следует отметить, что суммарный уровень отягощенности ФР и больных с ВНАД, имеющих ДЭ (n=114), оказался выше (5,5 усл. ед.), чем в общей подгруппе больных с ВНАД (4,2 усл.ед., $p<0,001$).

При анализе структуры ФР, действующих на больных, в исследуемых подгруппах установлено, что, по сравнению с ВНАД, дети и подростки с ННАД, с НАД и в контрольной группе имеют отягощенную наследственность по атерогенным заболеваниям, соответственно – в 67,4% против 31,3% ($p<0,001$), 36,0% ($p<0,001$) и 46,3% ($p<0,001$) случаев; курили (активно или пассивно) – 64,0% против 43,8% ($p<0,01$), 24,0% ($p<0,001$) и 41,1% ($p<0,01$); вели малоподвижный образ жизни (гиподинамия) – 76,4% против 61,5% ($p<0,01$), 46,0% ($p<0,001$) и 39,5% ($p<0,001$); имели атерогенное питание – 73,0% против 45,8% ($p<0,001$), 38,0% ($p<0,001$) и 20,0% ($p<0,001$), имели частое воздействие стресса – 71,3% против 49,0% ($p<0,001$), 48,0% ($p<0,001$) и 27,9% ($p<0,001$) детей и подростков (рисунок 3).

В итоге, около 3/4 детей и подростков с ВНАД вели малоподвижный образ жизни, имели атерогенное питание, избыточное воздействие стресса, а около 2/3 активно курили либо подвергались пассивному курению, име-

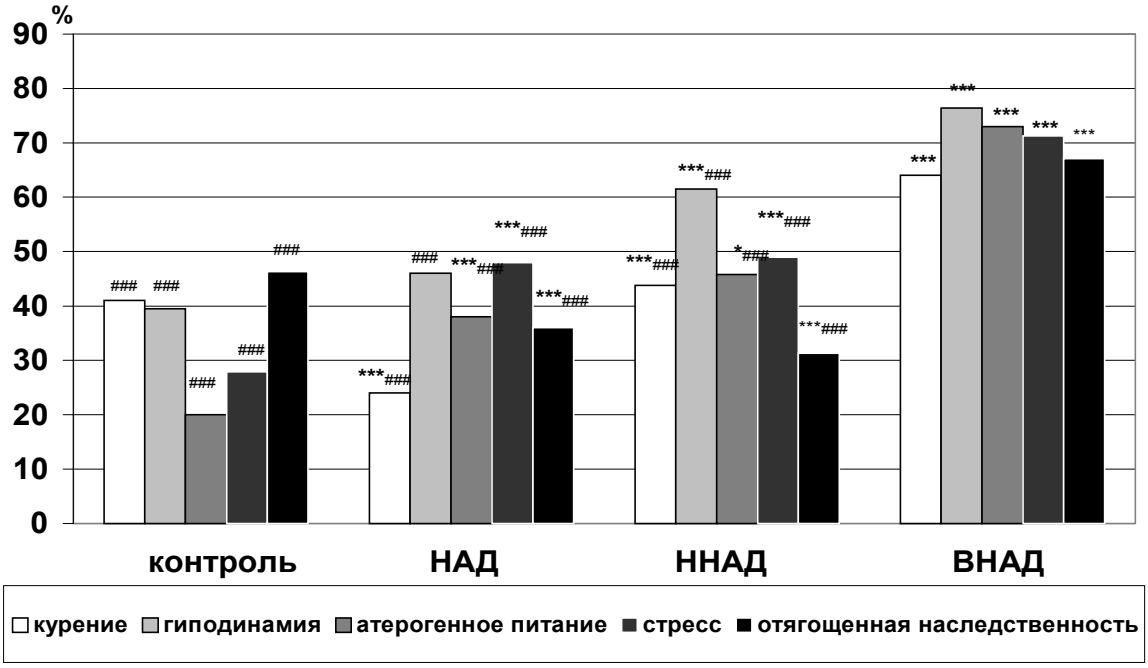

Рис. 3. Отягощенность различными факторами риска детей и подростков с вегетативной дисфункцией с различным уровнем АД.

ли отягощенную наследственность по атерогенным заболеваниям и более длительный период действия управляемых ФР.

В подгруппе больных с ННАД наследственная отягощенность по атерогенным заболеваниям наблюдалась у 1/3 обследованных, около половины детей и подростков имели атерогенное питание, вели стрессогенный образ жизни и подвергались воздействию табачного дыма, а около 2/3 вели малоподвижный образ жизни.

Среди больных с НАД четвертая часть курили, у третьей части детей и подростков выявлено атерогенное питание, отягощенная наследственность, а почти половина больных подвергалась частым стрессам и вела малоподвижный образ жизни.

Подтверждением изложенному выше являются тесные ассоциации, реализованные между $\Delta ПК_{макс.}$ с суммарной отягощенностью ФР в подгруппах с ВНАД ($r = -0,84$, $p<0,001$), с НАД ($r = -0,77$, $p<0,001$) и с ННАД ($r = -0,74$, $p<0,001$).

Кроме этого, описаны ассоциации в подгруппах ВНАД, НАД и ННАД (соответственно) между $\Delta ПК_{макс.}$ с отягощенной наследственностью ($r = -0,45$, $r = -0,57$ и $r = -0,53$; $p<0,001$), с курением ($r= -0,39$, $r= -0,44$ и $r= -0,42$; $p<0,001$), с гиподинамией ($r= -0,28$, $p<0,05$; $r= -0,52$, $p<0,001$; $r= -0,36$, $p<0,01$), с атерогенным питанием ($r= -81$, $r= -0,74$ и $r= -0,52$, $p<0,001$), а также со стрессогенным образом жизни ($r= -0,76$, $r=-0,64$ и $r= -0,54$; $p<0,001$).

При анализе изменений показателей центральной гемодинамики в условиях покоя у больных с ВНАД, по сравнению с ННАД, выявлены сниженный УОК – 65±15,5 мл (69±13,5 мл., $p<0,05$), УИ – 44±7,2 мл/м^2 (47±8,3, $p<0,001$), увеличенные ЧСС - 88±5,7 в мин. (77±5,2 в мин., $p<0,001$), МОК – 5,7±1,33 л (5,3±1,04 л, $p<0,05$), СИ – 3,8±0,65 л/м^2 (3,6±0,55 л/м^2, $p<0,01$), САД – 89±3,1 мм рт.ст. (67±5,3 мм рт.ст., $p<0,001$), ОПС – 1328±310,2 Па•мм$^{-1}$с (1050±250,5 Па•мм$^{-1}$с, $p<0,001$) и Ам – 6,8±1,71 Н•м (4,7±1,16 Н•м, $p<0,001$) (таблица).

В подгруппе больных с НАД, по сравнению с больными с ВНАД, более низкими оказались УОК (58±10,2 мл., $p<0,01$), МОК (4,96±0,940 л., $p<0,001$), СИ (3,6±0,48 л/м^2, $p<0,05$), САД (76±6,3 мм. рт. ст., $p<0,001$) и

Таблица

Показатели центральной гемодинамики у детей и подростков с вегетативной дисфункцией (ВД) с нормальным АД (НАД), низким нормальным АД (ННАД) и высоким нормальным АД (ВНАД)

Подгруппы и группы детей	ЧСС (в мин)	УОК (мл)	УИ (мл/м^2)	МОК (л)	СИ (л/м^2)	САД мм рт. ст.	ОПС (Па•мм$^{-1}$ с)	А (Н•м)
ВД с ВНАД (1-я подгруппа, n=178)	88±5,7	65±15,5 ***	44±7,2	5,7±1,33	3,8±0,65	89±3,1 ***	1328±310,2 ***	6,8±1,70 ***
ВД с НАД (2-я подгруппа, n=50)	86±7,2	58±10,2 ***##	42±5,1	4,9±0,94 **###	3,6±0,48 **#	76±6,3 ###	1262±182,2	5,1±1,31 *###
ВД с ННАД (3-я подгруппа, n=96)	77±5,2 ###?	69±13,5 #?	47±8,3 ###?	5,3±1,04 #	3,6±0,55 ***##	67±5,3 ***### ?	1050±250,5 ***### ?	4,7±1,16 ***### ?
Контрольная группа (n=190)	83±49,0	70±15,9	45±10,3	5,5±1,14	3,8±0,55	79±8,2	1186±162,3	5,7±2,09

Примечание: данные в таблице представлены в виде: M ± STD, где M – среднее значение показателя, STD – стандартное отклонение средней величины; *, **, *** - статистически значимые различия показателей 1, 2, 3 подгрупп больных и контрольной группы с вероятностью ошибки - p<0,05; p<0,01 и p<0,001, соответственно, для критерия Манна-Уитни; #, ##, ### - статистически значимые различия показателей 2 и 1, 3 и 1 подгрупп больных с вероятностью ошибки - p<0,05; p<0,01 и p<0,001, соответственно; ?, ??, ??? - статистически значимые различия показателей 2 и 3 подгрупп больных с вероятностью ошибки - p<0,05; p<0,01 и p<0,001, соответственно.

Ам (5,1±1,31 Н•м, p<0,001), а в контрольной группе – САД (79,0±8,2 мм рт.ст., p<0,001), ОПС (1186±162,3 Па•мм$^{-1}$с, p<0,001) и Ам (5,7±2,09 Н•м, p<0,001). У здоровых детей и подростков, по сравнению с подгруппой больных с ВНАД отмечался более высокий ударный объем крови (70±15,9 мл, p<0,001).

При ННАД, по сравнению с контрольной группой, более низкими оказались СИ (3,6±0,55 л/м^2, p<0,001), САД (67±5,3 мм рт.ст., p<0,05), ОПС (1050±250,5 Па•мм $^{-1}$с, p<0,001) и Ам (4,7±1,16 Н•м, p<0,001), а НАД – УОК (58±10,2 мл., p<0,001), МОК (4,96±0,940 л., p<0,01), СИ (3,6±0,48 л/м^2, p<0,01) и Ам (5,1±1,31 Н•м, p<0,001) .

При ВНАД у больных с ВД САД, ОПС и Ам были более высокими, а УОК - более низким, по сравнению со значениями у здоровых детей и подростков; ЧСС, МОК, СИ, САД, ОПС и Ам были более высокими, а УОК и УИ – более низкими, по сравнению с больными с ННАД, в то время как значения УОК, МОК, СИ, САД и минутной работы сердца были выше, по сравнению с больными с НАД.

Интегральный анализ данных ЦКГ показал (рисунок 4), что, по сравнению с контрольной группой, в подгруппах больных с ВНАД, ННАД и НАД, нормокинетический тип ЦГ выявлен, соответственно, у 73% против 57% (p<0,01), 71% (p>0,05) и 84% (p<0,05) случаев, гипокинетический – у 13% против 24% (p<0,001), 9% (p<0,05) и у 16% (p<0,05) обследованных, а гиперкинетический - у 14% против 19% (p<0,05), 19% (p<0,05) и 0% (p<0,001) детей и подростков.

Таким образом, у 43% детей и подростков с ВНАД преобладали дезадаптивные (гипер- и гипокинетический) типы гемодинамики, в то время как у больных с ННАД они наблюдались менее чем у одной трети детей и подростков (29%), а у детей и подростков с НАД – только у одной шестой (16%) части выявлялся гипокинетический тип гемодинамики.

Заключение

Установлено, что у детей и подростков с ВД с ВНАД на фоне высокого уровня ФР

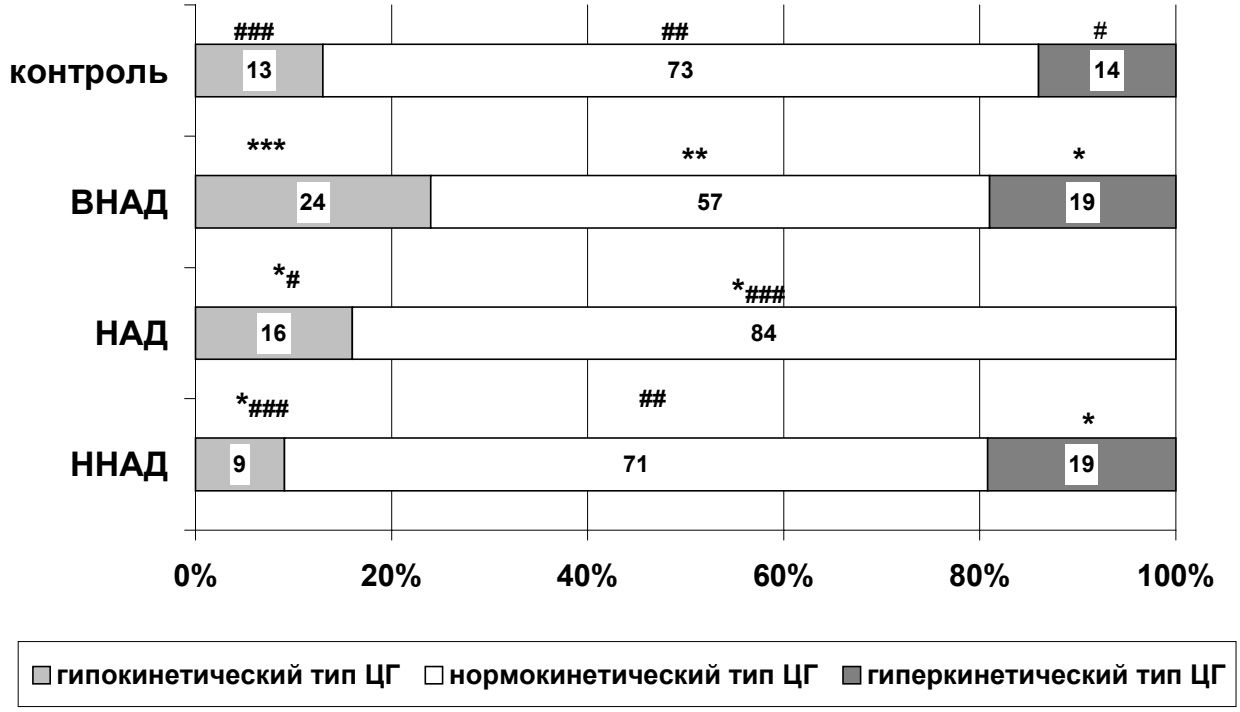

Рис. 4. Типы центральной гемодинамики (ЦГ) у детей и подростков с вегетативной дисфункцией и с различным уровнем АД.

наблюдается выраженное снижение ЭЗВД. У 64% из них имеет место патологическое снижение ЭЗВД или развивается ДЭ.

Полученные факты дают основание утверждать, что у подавляющего большинства детей и подростков с ВД с ВНАД недостаточная активность дилататорных свойств эндотелия сосудов является причиной нарушения перфузионных процессов в тканях. Расстройства вегетативной нервной системы и патологическое снижение ЭЗВД у большинства больных с ВНАД приводят к выраженной дизрегуляции центральной гемодинамики: повышению САД, работы сердца, ОПС и к формированию почти у половины (43%) из них патологических (гиперкинетического и гипокинетического) типов гемодинамики. Это дает основание утверждать, что наряду с другими факторами риска ДЭ является одним из независимых ФР формирования ВНАД у больных с ВД.

У больных с НАД взаимодействие центральных и периферических механизмов регуляции сосудистого тонуса при менее значимом снижении ЭЗВД приводит к обеспечению у большинства больных (более чем 8 из 10) нормокинетического и только у менее чем у 2-х больных из 10 – гипокинетического типа центральной гемодинамики.

У пациентов с ВД с ННАД непатологическое, но статистически значимое снижение NO-синтазной активности эндотелия у 7-х из 10 больных обеспечивает сохранение нормокинетического, у 2-х из 10 больных – гиперкинетического и только у 1-го больного – гипокинетического типа центральной гемодинамики.

Полученные результаты позволяют сделать заключение, что отсутствие повышения АД во 2-й и 3-й подгруппах больных с ВД может быть связано с адекватной вегетативной компенсацией недостатка периферического кровотока на фоне непатологического снижения ЭЗВД путем активации центральной гемодинамики.

Таким образом, наиболее выраженные нарушения NO-синтазной активности эндотелия обнаружены у детей и подростков с ВД

с высоким уровнем отягощенности ФР. Выявленная у 64% из них ДЭ приводит к значимым гемодинамическим нарушениям в организме детей и подростков, аналогичным при артериальной гипертензии.

Предполагается, что вегетативные расстройства могут усугублять этот процесс и выступать в качестве независимого ФР развития артериальной гипертензии у детей и подростков с ВУФР и с ДЭ.

Литература

1. Белоконь, Н. А., Кубергер М. Б. Болезни сердца и сосудов у детей/ Н. А. Белоконь, М.Б. Кубергер // Руководство для врачей в 2-х т. Т.1. – М.: Медицина, 1987. – 447с.
2. Беляева, Л.М. Артериальные гипертензии у детей и подростков. - Мн.: «Белорусская наука» - 2006.– 162с.
3. Бувальцев, В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Бувальцев // Международный медицинский журнал. – 2001. – №3. – С. 202 - 208.
4. Вильчук, К.У. Функциональные пробы, применяемые в диагностике дисфункции эндотелия / К.У. Вильчук, Н.А. Максимович, Н.Е. Максимович// Методические рекомендации МЗ РБ. – Гродно. – 2001. – 19с.
5. Манак, Н.А. Связь между функциональной и органической патологией в кардиологии / Н.А. Манак, В.Н. Гайдук // Здравоохранение.– 2001.– №12. – С.24-26.
6. Сидоренко, Г.И. Инструментальные методы исследования в кардиологии: Руководство/ Г.И. Сидоренко. – Минск, 1994. – 272 с .
7. Celemajer, D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celemajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch et al. // Lancet. – 1992. – V.340. – P.1111-1115.
8. Kluger, C.Z. Preventive practices for adult cardiovascular disease in children / C. Z. Kluger, J. A. Morrison, S. R. Daniels // J. Fam. Practice. – 1991. – V. 33. – P. 65–72.
9. Loggie J. M. H., ed. Pediatric Hypertension. Boston, Mass // Blackwell Scientific Publications. – 1991. – 139p.
10. Luepker, R. Первичная профилактика гипертонической болезни в детском возрасте (популяционное исследование) / R. Luepker, D Murray, P. Prineas// Кардиология. – 1986. – №1. – С.69-72.
11. McGill, H. C. Jr. Determinants of atherosclerosis in the young: Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group / H.C. Jr. McGill, C.A. McMahan// Am. J. Cardiol. – 1998. – V. 82. – P. 30T-36T
12. National high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents / The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents// Pediatrics. – 2004. – V.114. – P. 555-576.
13. Williams, C.L. Cardiovascular Health in Childhood. A Statement for Health Professionals From the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association / C.L. Williams // Circulation. – 2002. – V.106. – P.143.

Поступила 08.10.2009 г.
Принята в печать 07.12.2009 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

ВЛИЯНИЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО НАЗНАЧЕНИЯ БЕМИТИЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ГИСТЕРЭКТОМИЮ ПО ПОВОДУ МИОМЫ МАТКИ

КИЗИМЕНКО А.Н.*, КАНУС И.И., ПИТКЕВИЧ Э.С.*****

Витебский городской клинический роддом №1,*
*Белорусская медицинская академия последипломного образования**,*
*Гомельский государственный медицинский университет****

Резюме. Изучены особенности влияния актопротектора бемитила на реакцию гомеостаза в периоперационный период у больных, подвергшихся гистерэктомии по поводу миомы. Обследовано 130 больных, перенесших гистерэктомию по поводу миомы матки, из них 30 перед операцией получали двукратно бемитил по 0,25, затем продолжали его получать после операции по 0,5 в сутки ещё пять дней. Бемитил способствует ограничению интраоперационного угнетения белоксинтезирующей функции печени. В раннем послеоперационном периоде его применение приводит к увеличению содержания гемоглобина, предупреждает развитие печеночной дисфункции, имеет положительное влияние на систему гемостаза, заключающееся в понижении риска развития гиперкоагуляции у больных осложненной миомой матки. Полученные данные позволяют заключить, что назначение бемитила повышает качество анестезиологического обеспечения гистерэктомии.

Ключевые слова: *миома матки, гистерэктомия, гомеостаз, лабораторные исследования.*

Abstract. We studied the peculiarities of bemithylum actoprotector influence on patients' homeostasis in the prioperational period. 130 women having undergone hysterectomy because of myoma of the uterus were examined, 30 out of them received 0,25 bemithylum twice before the operation and then continued to receive it after operation during five days in the dose of 0.5 per day. Bemithylum promoted limitation of the inhibition of liver protein synthesizing function on operation. In the early post-operative period its use led to the increase of hemoglobin content, prevented liver dysfunction, had positive effect on hemostasis system, which consisted in the decrease of hypercoagulation risk in patients with complicated myoma of the uterus. The obtained data allow to conclude that bemithylum administration improves the quality of anesthesia during hysterectomy.

Антигипоксанты (АГ) – вещества, повышающие резистентность органов и тканей к кислородной недостаточности. Различают АГ специфического и неспецифического действия. К АГ специфического действия относят вещества, которые в условиях гипоксии способны сохранить или повысить активность энергосинтезирующих процессов, электронтранспортной дыхательной системы митохондрий, активировать ферменты биологического окисления, а также вещества, являющиеся субстратами компенсаторных метаболических путей, и препараты, улучшающие транспортную функцию крови по доставке кислорода тканям [2].

Широкое применение нашли антигипоксанты (актопротекторы) в различных областях хирургии: лечении гнойных ран, коррек-

Адрес для корреспонденции: *210029, г.Витебск, ул.Правды, 58-3-17, e-mail: kizimenko@tut.by. – Кизименко А.Н.*

ции эндогенной интоксикации, при выполнении операций протезирования клапанов сердца у больных с эндокардитом, аорто-коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения, при лечении разлитого перитонита и кишечной непроходимости, для профилактики и лечения ишемически-реперфузионных повреждений пересаживаемого кожного аутотрансплантата, при лечении ожогового, травматического и геморрагического шока [6, 9].

Современная анестезиология, располагая значительным арсеналом средств и методов, до сих пор находится в поиске «золотой середины», при которой полноценная защита пациента от операционного стресса сочетается с минимальным количеством побочных эффектов самой анестезии. В этом плане представляют интерес препараты группы антигипоксантов (актопротекторов), что связано с широким спектром их фармакологического действия на различные уровни клеточной энергетики. Основной целью применения лекарственных препаратов указанной группы являлось обеспечение возможности сохранения клеточных структур в условиях, когда клетка работает на уровне энергетического минимума [14].

Наиболее известным препаратом из указанной группы является бемитил. Бемитил (2-этилтиобензимидазола гидробромид) зарегистрирован и разрешен для клинического применения Фармакологическим Комитетом МЗ СССР, регистрационный номер № 83/654/15, перерегистрирован в Фармакологическом Комитете МЗ РБ 28.02.2002, регистрационный номер № 2555/96/02.

Механизм действия бемитила основан на усилении мощности метаболических систем клетки, отмечается активизация синтеза РНК в клетках различных органов, следствием чего является увеличение содержания ряда ферментов, ответственных за энергопродукцию, обмен веществ, а также антиоксидантную защиту. Бемитил при использовании в различных тест-системах показал высокую антимутагенную эффективность, которую связывают с его способностью понижать потребление кислорода клетками и ингибировать процессы свободнорадикального окисления [13].

Нами была поставлена цель – изучить характер влияния бемитила на состояние гомеостаза у женщин, перенесших гистерэктомию по поводу миомы.

Методы

Исследования проведены у 130 больных в возрасте от 36 до 58 лет, которые были разделены на две группы.

В первую группу вошли 30 женщин, которые в дополнение к традиционной терапии в периоперационном периоде получали бемитил «per os» по схеме: 0,25 в 18.00 накануне операции и 0,25 в 6.00 в день операции, затем продолжали его получать также и после операции: в первые и пятые сутки – 0,25 однократно, во 2-4-е сутки по 0,25 два раза в сутки. Во вторую группу вошли 100 женщин, которые в периоперационном периоде не получали указанный препарат.

Распределение по группам проводилось при помощи метода простой рандомизации (таблица случайных чисел). Проведенный анализ состава обследуемых групп показал, что они имеют схожую структуру по наиболее значимым для проведения запланированных исследований параметрам.

Количество женщин, вошедших в III класс операционно-анестезиологического риска, составило 45% в первой группе и 38% во второй, во II класс – 54% и 60% соответственно, в I класс – 1 % в первой и 2% во второй.

Предоперационная подготовка производилась при помощи оральных транквилизаторов и снотворных препаратов в установленных дозировках. Женщины с сопутствующей артериальной гипертензией принимали антигипертензивные препараты в дозировках, предписанных кардиологом. При необходимости у пациенток с повышенным эмоциональным фоном на ночь вводился седуксен в/м в дозе 5-10 мг. За 30 минут до подачи в операционную в/м вводился 0,1% раствор атропина сульфата в дозе 0,014 мг/кг, 1% раствор морфина гидрохлорида в дозе 0,14 мг/кг.

У пациенток обеих групп проведение общей анестезии осуществлялось по единой методике. Индукция в наркоз осуществлялась

в/венным медленным введением 2,5% раствора тиопентал-натрия в течение 2 минут в дозе 6,05±1,02 мг/кг. В качестве миорелаксанта использовался 2% раствор дитилина в дозе 1,79±0,33 мг/кг. На фоне вводного наркоза производилась интубация трахеи с последующим переводом больного на ИВЛ, осуществляемую при помощи аппарата МК-1-1 «РеспектПЛЮС» (Беларусь). ИВЛ проводили воздушно-кислородной смесью (FiO_2 = 0,3-0,4) в режиме легкой гипервентиляции и нормовентиляции, начальный минутный объем вентиляции рассчитывали по формуле Т.М. Дарбиняна, величину дыхательного объема определяли из расчета ДО = 7-8 мл/кг массы тела пациента (Гологорский В.А., 1994), при этом пиковое давление в дыхательных путях во время вдоха не превышало 18 см вод. ст. Перед выполнением разреза кожи производилось последовательное в/венное введение 0,05% раствора фентанила и 0,25% раствора дроперидола. Поддержание анестезии выполнялось ингаляцией смеси N_2O:O_2=7:3, что контролировалось посредством газового анализатора Datex Ohmeda Capnomac Ultima. НЛА осуществлялась дробным введением фентанила в дозировке 0,003±0,001 мг/кг*час с добавлением дроперидола 0,074±0,029 мг/кг*час. Миорелаксация по ходу операции осуществлялась ардуаном в дозировке 0,047±0,011 мг/кг*час. Подачу N_2O прекращали на этапе ушивания кожи.

Больным обеих групп была выполнена гистерэктомия трансабдоминальным доступом.

Стандартный интраоперационный мониторинг производился с использованием аппарата Draeger «Dialog 2000» с автоматической регистрацией величин систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), среднего артериального давления (СрАД), регистрацию ЭКГ, определение сатурации кислорода ($Sa\ O_2$).

С целью изучения состояния гомеостаза определяли содержание гемоглобина, гематокрит, содержание калия, натрия, глюкозы плазмы крови биоэлектрическим ионоселективным методом (анализатор ABL, Дания).

Из числа лабораторных методов исследования использовались: общий анализ крови; биохимический анализ крови с определением глюкозы, билирубина (связанного, несвязанного, общего), мочевины, трансфераз, основных ионов, общего белка, альбумина; исследование параметров гемостаза с определением фибриногена А, ПТИ, АЧТВ, РФМК.

Определение содержания общего белка сыворотки крови, альбумина, мочевины и глюкозы определяли ферментативно на аппарате «SOLAR», РБ.

Активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ) в сыворотке крови определяли кинетическим методом на аппарате «SOLAR», РБ.

Определение содержания билирубина и его фракций производилось диазометодом, кальций и хлорид-ион в сыворотке крови определяли фотоколориметрическим методом.

Фибриноген А определяли в плазме крови гравиметрическим методом по Рутбергу после центрифугирования сыворотки крови при 1500 об/мин.

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) определялось на основе полученного каолин-кефалинового времени рекальцификации бедной тромбоцитами цитратной плазмы при стандартизации как фосфолипидной, так и контактной активации процесса свертывания. Реакция проводилась с эллаговой кислотой.

Протромбиновый индекс (ПТИ) определяли как соотношение протромбинового времени нормальной плазмы к протромбиновому времени исследуемой плазмы. Протромбиновое время определяли как время светрывания рекальцифицированной цитратной плазмы при добавлении к ней тромбопластин-кальциевой смеси.

Определение продуктов паракоагуляции растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) производилось в реакции с орто-фенантролином.

Результаты исследований обрабатывались на персональной ЭВМ с использованием методов описательной статистики (пакет анализа данных из Microsoft Exel 97). Для определения достоверности разницы исследуемых величин использовали критерий Стьюдента-Фишера и вычисляли парный крите-

рий Стьюдента. Критерием достоверности считали величину доверительной вероятности $p< 0,05$.

Результаты и обсуждение

Показатели, входящие в общий анализ крови, фиксировались на четырех этапах оперативного вмешательства:

- до операции,
- во время операции,
- 1-е сутки послеоперационного периода,
- при выписке.

Остальные исследуемые показатели гомеостаза фиксировались на трех этапах: до операции; на 1-е сутки послеоперационного периода и при выписке.

Результаты, полученные при наблюдении за динамикой показателей общего анализа крови, представлены в таблице 1.

У больных первой группы, использовавших бемитил в периоперационном периоде, отмечалась менее выраженная тенденция к развитию лейкоцитоза, обусловленного операцией. У больных первой группы не было отмечено статистически достоверных различий между количеством лейкоцитов в крови на протяжении всего анализируемого периода, в частности, отсутствовало достоверное увеличение лейкоцитов в первые сутки после операции.

Во второй группе лейкоцитоз в первый день после операции был статистически достоверно более высоким ($p<0,05$), чем на этапах поступления в клинику и выписки, что соответствует принципам развития послеоперационной воспалительной реакции.

Сравнение количества лейкоцитов в крови у больных первой и второй групп на отдельных этапах исследования показало нали-

Таблица 1

Динамика показателей общего анализа крови у оперированных больных

Этап исследования	Первая группа (N=30)	Вторая группа (N=100)	p
Лейкоциты			
до операции	4,98±0,56	5,56±1,13	>0,05
операция	5,31±0,21	6,13±1,21	>0,05
1-й день после операции	5,68±0,91	7,08±1,25*	<0,05
при выписке	4,77±0,53	5,19±0,82	>0,05
Эритроциты			
до операции	3,49±0,20	3,45±0,47	>0,05
операция	3,22±0,36	3,12±0,57	>0,05
1-й день после операции	3,33±0,36	3,32±0,36	>0,05
при выписке	4,17±0,23*	3,33±0,36	<0,05
Гемоглобин			
до операции	120,50±6,81	118,94±15,92	>0,05
операция	107,67±10,88	105,08±16,99	>0,05
1-й день после операции	107,81±2,84	106,82±13,25	>0,05
при выписке	133,0±6,6*	107,31±12,51	<0,05
СОЭ			
до операции	13,66±9,33	12,74±7,99	>0,05
операция	10,0±4,2	13,66±9,33	>0,05
1-й день после операции	19,91±6,51	24,81±9,62	>0,05
при выписке	37,41±6,08*	36,09±10,61*	>0,05

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к исходному уровню показателя данной группы.

чие статистически достоверных различий в первые сутки послеоперационного периода ($p<0,05$). На остальных этапах исследования статистически достоверных различий между группами не получено ($p>0,05$), хотя и отмечалась тенденция к большему содержанию лейкоцитов у больных второй группы по отношению к больным первой группы, у которых предоперационная подготовка была произведена с применением бемитила.

Анализ содержания гемоглобина и эритроцитов показал, что у больных первой группы отмечается достоверное увеличение обоих показателей по отношению к исходному уровню при выписке из стационара. У больных второй группы на протяжении всего периода наблюдения содержание гемоглобина и эритроцитов в крови статистически достоверно не изменяется.

При сравнении показателей СОЭ не было обнаружено их достоверных различий между обеими группами. Динамика данного показателя на различных этапах обследования также была одинакова у пациенток обеих групп.

Результаты, полученные при наблюдении за динамикой показателей биохимического анализа крови, представлены в таблице 2.

Как следует из таблицы 2, статистически достоверные различия между уровнем общего белка у больных первой и второй групп отсутствовали. Вместе с тем, представляет

Таблица 2

Динамика показателей биохимического анализа крови у оперированных больных

Этап исследования	Первая группа (N=30)	Вторая группа (N=100)	p
Общий белок, (г/л)			
до операции	69,77±5,41	72,60±2,30	>0,05
операция	63,74±2,64	60,45±3,56*	>0,05
при выписке	75,66±3,11	70,59±4,73	>0,05
Альбумин, (г/л)			
до операции	40,55±2,55	39,83±0,47	>0,05
операция	37,22±2,42	34,91±1,46*	>0,05
при выписке	39,47±2,13	38,06±2,93	>0,05
Глюкоза, (ммоль/л)			
до операции	5,49±0,65	5,11±0,87	>0,05
операция	5,41±0,73	5,72±0,97	>0,05
при выписке	5,25±0,35	5,32±0,48	>0,05
Билирубин общий, (мкмоль/л)			
до операции	12,72±3,14	12,73±3,10	>0,05
операция	13,72±1,88	15,58±1,83	>0,05
при выписке	13,35±1,27	12,16±1,38	>0,05
Мочевина, (ммоль/л)			
до операции	4,86±1,03	5,07±1,02	>0,05
операция	3,66±0,86	3,71±0,69*	>0,05
при выписке	5,27±1,67	4,87±1,18	>0,05
АлАТ, (нмоль/с/л)			
до операции	29,71±7,34	27,71±6,34	>0,05
операция	34,52±7,89	29,21±5,32	>0,05
при выписке	38,41±7,97	42,23±6,65*	>0,05
АсАТ, (нмоль/с/л)			
до операции	24,32±5,56	22,56±6,43	>0,05
операция	28,65±6,31	29,43±6,44	>0,05
при выписке	32,64±6,54	39,21±7,32*	>0,05

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к исходному уровню показателя данной группы.

интерес динамика указанного показателя у больных первой и второй групп на разных этапах исследования.

В первой группе статистически достоверные различия между содержанием общего белка крови на различных этапах лечения отсутствовали ($p>0,05$). В то же время у больных второй группы во время операции отмечалось достоверное снижение содержания общего белка ($p<0,05$) по отношению к исходному уровню с его последующим восстановлением к моменту выписки из стационара.

Полученные данные позволяют заключить, что назначение бемитила перед операцией оказывает стабилизирующее влияние на динамику содержания общего белка у больных, подвергаемых гистерэктомии. По-видимому, назначение бемитила оказывает протекторное действие на белоксинтезирующую функцию печени и препятствует ее угнетению, обусловленному операционным стрессом и действием анестетиков.

При анализе содержания альбумина в крови установлено, что его изменения коррелируют с изменениями общего белка. Статистически достоверные различия между уровнем альбумина у больных первой и второй групп отсутствовали. При этом динамика указанного показателя у больных первой и второй групп на разных этапах исследования напоминала изменения общего белка.

В первой группе статистически достоверные различия между содержанием альбумина крови на различных этапах исследования отсутствовали ($p>0,05$).

В то же время у больных второй группы во время операции отмечалось достоверное снижение содержания альбумина ($p<0,05$) по отношению к исходному уровню с его последующим восстановлением к моменту выписки из стационара.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что наблюдаемое у больных второй группы понижение содержания общего белка во время операции обусловлено снижением содержания фракции альбуминов.

При анализе содержания глюкозы в крови и билирубина установлено, что на всех этапах исследования указанные показатели не различались у больных обеих групп. У больных обеих групп не было получено статистически достоверных различий анализируемых показателей по отношению к их исходному уровню.

При исследовании мочевины в крови не установлено статистически достоверных различий ее содержания у больных обеих групп на всех этапах наблюдения. У больных первой группы отмечалась тенденция к уменьшению содержания мочевины во время операции по отношению к дооперационному периоду, однако статистически достоверные различия ее содержания в указанные сроки отсутствовали ($p>0,05$). При этом отмечено у больных второй группы статистически достоверное снижение уровня мочевины в крови во время операции по сравнению с дооперационным периодом ($p<0,05$) с ее последующим восстановлением до дооперационного уровня к моменту выписки из стационара. Транзиторное понижение мочевины в крови, связанное с оперативным вмешательством, по-видимому, может быть обусловлено негативным действием операционного стресса на функциональную активность печени. Применение бемитила оказывает определенное гепатопротекторное действие, что предупреждает связанное с операцией нарушение синтетической функции печени и проявляется отсутствием существенных изменений содержания мочевины в крови.

Исследование содержания ионов калия, натрия, хлора и кальция показало, что статистически достоверные различия у больных обеих группах отсутствовали ($p>0,05$). Также не было отмечено статистически достоверных различий между содержанием указанных ионов на различных этапах исследования у больных обеих групп ($p>0,05$).

При исследовании активности аминотрансфераз установлено, что у больных первой группы статистически достоверных изменений активности аминотрансфераз в день операции, а также в момент выписки, по отношению к дооперационному уровню, не отмечено ($p>0,05$). Установлено, что у больных второй группы отмечалось не выходящее за пределы нормы увеличение активности АсАТ

и АлАТ. Активность АлАТ у больных второй группы при выписке достоверно превышала аналогичный показатель при дооперационном обследовании и обследовании в день операции ($p<0,05$). Активность АсАТ при выписке у больных второй группы достоверно повысилась только к дооперационному показателю ($p<0,05$) и не изменилась по отношению к интраоперационному ($p>0,05$). Сравнение активности исследуемых аминотрансфераз у больных первой и второй группы показало отсутствие статистически значимых различий между ними на всех этапах обследования ($p>0,05$).

Результаты, полученные при наблюдении за динамикой показателей коагулограммы, представлены в таблице 3.

Для оценки функциональной состоятельности внутреннего каскада свертывания плазмы анализировался показатель АЧТВ, который в настоящее время широко используется в качестве скринингового теста. Исходя из представленных в таблице 3 данных, у больных первой группы не было получено статистически достоверных различий АЧТВ на разных этапах исследования. Указанный показатель у больных второй группы при исследовании в день операции и при выписке статистически достоверно превышал аналогичный показатель при дооперационном обследовании. При сравнении АЧТВ между группами оказалось, что указанный показатель достоверно выше у больных второй группы, чем у больных первой группы как в день операции, так и при выписке из стационара ($p<0,05$).

Полученные данные позволяют заключить, что у больных с миомой матки, в процессе гистерэктомии, отмечается увеличение показателя АЧТВ, сохраняющееся на протяжении всего послеоперационного периода. Увеличение АЧТВ можно рассматривать как показатель активизации внутреннего каскада свертывания плазмы, что обусловливает повышение риска тромбообразования. При этом использование бемитила в предоперационной подготовке способствует ограничению указанного негативного влияния операционного стресса.

При дооперационном исследовании и во время операции величина ПТИ у больных обеих групп статистически достоверно не различалась ($p>0,05$). При выписке отмечено достоверно увеличение ПТИ у больных второй группы по отношению к первой группе.

Таблица 3

Динамика показателей коагулограммы у оперированных больных

Этап исследования	Первая группа (N=30)	Вторая группа (N=100)	p
АЧТВ, (сек)			
до операции	29,51±2,56	32,66±3,16	>0,05
операция	28,0 ±1,01	37,53 ±1,57*	<0,05
при выписке	28,41±1,44	37,55 ±1,43*	<0,05
ПТИ, (ед.)			
до операции	1,0± 0,0	0,96±0,06	>0,05
операция	1,0±0,0	0,93±0,04	>0,05
при выписке	0,96±0,04	1,23±0,25*	<0,05
Фибриноген А, (г/л)			
до операции	2,87± 0,35	3,45± 0,92	>0,05
операция	3,43± 0,34	3,47 ±0,61	>0,05
при выписке	4,21±0,51*	4,88± 0,68*	>0,05
РФМК, (мг%)			
до операции	4,66±0,78	4,81± 0,61	>0,05
операция	5,87±0,76	6,32 ±0,98*	>0,05
при выписке	4,76±0,84	5,38 ±1,11	>0,05

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к исходному уровню показателя данной группы.

По отношению к исходному уровню у больных первой группы не отмечается статистически достоверных изменений ПТИ и во время оперативного вмешательства, и при выписке из стационара. У больных второй группы отмечено статистически достоверное увеличение ПТИ по отношению к исходному уровню при выписке.

Полученные данные позволяют заключить, что операционный стресс приводит в послеоперационном периоде к росту напряжения в системе коагуляции у больных, перенесших гистерэктомию лапароскопическим доступом. Указанные изменения повышают риск гиперкоагуляции. Назначение бемитила нивелирует изменения протромбинового времени, обусловленные вышеуказанными факторами.

Отмечено статистически достоверное увеличение содержания фибриногена у больных обеих исследуемых групп при выписке по отношению к предшествующим этапам ($p<0,05$). При этом ни на одном из этапов исследования не было получено статистически достоверных различий между содержанием фибриногена у больных первой и второй групп ($p>0,05$).

При расширении пула фибриногена отмечался рост содержания фибрин-мономерных комплексов (РФМК), особенно выраженный при быстром нарастании концентрации тромбина. Как указано в таблице 5.3, у больных первой группы не отмечено статистически достоверных изменений уровня РФМК на указанных этапах исследования ($p>0,05$). У больных второй группы выявлено статистически достоверное повышение РФМК во время операции по отношению к дооперационному уровню ($p<0,05$). При выписке отмечено понижение РФМК по отношению к моменту операции с возвратом величины до пределов предоперационного уровня. Не отмечено статистически достоверных различий между содержанием РФМК у больных обеих групп на всех этапах исследования. Полученные данные позволяют заключить, что назначение бемитила способствовало ограничению интраоперационного роста уровня РФМК, что может указывать на уменьшение напряжения в системе гемокоагуляции и уменьшение риска коагулопатии.

В настоящее время целью анестезиологического пособия считают управление жизненно важными функциями пациента во время операции, основанное не только на контроле работы органов и систем, но и на уровне клеток, при этом, практически все обширные оперативные вмешательства сопровождаются метаболическим стрессом различной степени выраженности [3, с.92; 8; 12]. Полученные данные свидетельствуют о выраженном гепатопротекторном действии бемитила, позволяющем оптимизировать функцию печени в условиях хирургического стресса. Кроме того, наличие определенной дисфункции печени у больных, перенесших гистерэктомию и не получавших бемитила, подтверждается ростом АлАТ и АсАТ на протяжении послеоперационного периода. В то же время у больных, получавших бемитил, на протяжении послеоперационного периода не отмечается достоверного увеличения активности аминотрансфераз, что свидетельствует о стабилизации функции печени в условиях хирургического стресса.

С функциональным состоянием печени связаны и изменения в системе гемокоагуляции, наблюдаемые у больных миомой матки, перенесших гистерэктомиию и не получавших бемитил в периоперационном периоде. К числу этих изменений относятся увеличение АЧТВ, ПТИ и РФМК по отношению к дооперационному уровню. Применение бемитила компенсирует изменения указанных показателей, обусловленные операционным стрессом. Анализ показателей коагулограммы у больных, не получавших бемитил в периоперационном периоде, свидетельствует о смещении равновесия в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции, что приводит к повышению риска тромбообразования. Применение бемитила обеспечивает расширение зоны устойчивого равновесия между естественными про- и антикоагулянтами, тем самым увеличивая устойчивость к влиянию хирургического стресса на систему гемокоагуляции.

Таким образом, двукратное применение бемитила перед оперативным вмешательством по 0,25 способствует ограничению интраоперационного угнетения белоксинтезиру-

ющей функции печени. Последующее применение бемитила в раннем послеоперационном периоде приводит к увеличению содержания гемоглобина, а также предупреждает развитие печеночной дисфункции, наблюдаемой у больных, не получавших препарата. Применение бемитила имеет положительное влияние на систему гемостаза, заключающееся в понижении риска развития гиперкоагуляции у больных осложненной миомой матки, подвергаемых гистерэктомии.

Литература

1. Анестезия и реанимация в акушерстве и гинекологии / В. И. Кулаков [и др.]. – М.: «Триада-Х», 2000. – 384 с.
2. Бемітил (bemitylum) – антигіпоксант, актопротектор: фармакологічні ефекти та клінічне застосування в медицині / Е. С. Піткевіч [та ін.]. – Київ, 2001. – 44 с.
3. Болезни сердца и сосудов: руководство для врачей: в 3 т. / под ред. Е. И. Чазова. – Т. 1 – М.,1988. – 496 с.
4. Губайдуллин, Р. Р. Интраоперационная оптимизация биомеханики дыхания у больных с кишечной непроходимостью / Р. Р. Губайдуллин, А. В. Бутров // Анестезиол. и реаниматол. – 2004. – № 2. – С. 17-21.
5. Заболотских, И. Б. Прогнозирование и профилактика расстройств гемодинамики и газового гомеостаза при длительных анестезиях в абдоминальной хирургии / И. Б. Заболотских, Ю. В. Иващук, С. В. Григорьев // Кубанский науч. мед. вестн. – 2003. – № 6. – С. 21-24.
6. Лызиков, А. Н. Применение антигипоксантов в хирургии / А. Н. Лызиков, Э. С. Питкевич // Актуальные вопросы медицины и новые вопросы мед. образования / / Мат. межд. науч.-практ. конф., посвящ. 10-летию ГГМИ. – Мозырь: Белый ветер, 2000. – С. 51-54.
7. Медведев, Ю. В. Гипоксия и свободные радикалы в развитии патогенетических состояний организма / Ю. В. Медведев, А. Д. Толстой. – М., 2000. – 324 с.
8. Неговский, В. А. Теоретические и практические проблемы реаниматологии / В. А. Неговский, В. В. Мороз // Анестезиол. и реаниматол. – 2000. – № 6. – С. 4-6.
9. Питкевич, А. Э. Закономерности всасывания антигипоксанта бемитил в условиях перитонита (клинико-экспериментальное исследование) / А. Э. Питкевич, А. П. Шмаков, С. С. Стебунов // Вестник ВГМУ. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 39-45.
10. Савицкий, Г. А. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии) / Г. А. Савицкий, А. Г. Савицкий. – СПб., 2000. – 236 с.
11. Сатишур, О. Е. Механическая вентиляция легких / О. Е. Сатишур. – М.,2006. – 357 с.
12. Смирнов, А. В. Антигипоксанты в неотложной медицине / А. В. Смирнов, Б. Н. Криворучко // Анестезиол. и реаним. – 1998. – № 2. – С. 50-55.
13. Смирнов, А. В. Бемитил: механизмы действия и связанные с ним эффекты / А. В. Смирнов // Физиологически активные вещества: межвед. сб. науч. тр. – Киев: Навукова думка, 1993. – С. 5-9.
14. Сорокина, Е. А. Влияние бемитила на активность цитохром Р-450 зависимых монооксигеназ в печени и лимфоцитах человека / Е. А. Сорокина, С. В. Сибиряк, С. А. Сергеева // Эксперимент. клин. фармакол. – 2002. – Т. 65, № 3. – С. 31-34.

Поступила 28.10.2009 г.
Принята в печать 07.12.2009 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

ИСХОД ИНДУЦИРОВАННЫХ РОДОВ

КИСЕЛЕВА Н.И., ПОРАХОНЬКО С.В., ЖУРАВЛЕВА Е.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра акушерства и гинекологии,
УЗ «Витебский городской клинический родильный дом №1»

Резюме. Целью нашего исследования явилось изучение исхода индуцированных родов для матери и плода.

Нами был проведен ретроспективный анализ течения родов у 181 пациентки, в том числе у 104 – с индуцированными различными методами родами (основная группа) и у 77 – со спонтанно развившимися родами (контрольная группа). Оценивали эффективность различных методов родовозбуждения, исход родов, длительность родов, величину кровопотери в родах, осложнения родов, состояние здоровья новорожденных.

Установлено, что, несмотря на проведение индуцированных родов у беременных с высоким риском акушерских и перинатальных осложнений, их исходы сопоставимы с исходами спонтанно развившихся родов. Эффективность метода индукции родов зависит от «зрелости» шейки матки, срока беременности, внутриутробного состояния плода и других факторов.

Ключевые слова: *роды, индукция, родовозбуждение.*

Abstract. This article is focused on the study of induced delivery outcome for mother and fetus.

The retrospective analysis of the delivery course in 181 patients including 104 cases with delivery induced by different methods (the main group) and 77 patients with spontaneous vaginal delivery (the control group) has been made.

The effectiveness of different methods of delivery induction, outcomes, duration, volume of blood loss, complications, health status of newborns have been evaluated.

It is determined that in spite of the induced delivery in pregnant women with high risk of obstetrical and perinatal complications the outcomes are comparable with those of spontaneous delivery.

The effectiveness of the delivery induction method depends on the “maturity” of the uterine cervix, term of pregnancy, intrauterine fetus state and other factors.

Неблагоприятное влияние на здоровье матери и ее новорожденного могут оказывать осложнения беременности (гестоз, фетоплацентарная недостаточность, иммунологический конфликт по резус-фактору, перенашивание), крупные размеры плода, особенно в сочетании с анатомическим сужением таза беременной, экстрагенитальные заболевания женщины. В связи с этим для обеспечения безопасного материнства, рождения живого, здорового ребенка нередко приходится решать вопрос о необходимости досрочного родоразрешения [1, 5]. Одним из возможных путей решения данной проблемы являются индуцированные роды, частота которых в настоящее время составляет от 5% в России до 18% в США [5].

Индукция родов (родовозбуждение) – искусственная стимуляция начала родового процесса до спонтанного развития родовой

Адрес для корреспонденции: *210038, г. Витебск, ул. П.Бровки, д.19, к. 4, кв. 73, р.тел. 23-01-07, д.тел. 54-39-67, моб. 7188480. – Киселева Н.И.*

деятельности. Показаниями к родовозбуждению являются: гестоз при отсутствии эффекта от лечения, перенашивание (срок гестации более 287 дней), программированные роды у беременных высокой группы перинатального риска, заболевания матери, при которых пролонгирование беременности приведет к перинатальной и материнской заболеваемости и смертности (сахарный диабет, хроническая артериальная гипертензия и др.), мертвый плод, резус-сенсибилизация и гемолитическая болезнь плода [3].

В настоящее время предложены различные методики родовозбуждения: амниотомия, отслаивание плодных оболочек с последующей амниотомией и стимуляцией внутривенно капельно утеротониками (окситоцин, простагландин E_2), интрацервикальное и интравагинальное введение простагландин E_2 геля, внутривенное капельное введение простагландина E_2 при преждевременном излитии околоплодных вод. Успех родовозбуждения зависит от состояния шейки матки к моменту его проведения.

Мнение исследователей о влиянии родовозбуждения на частоту осложнений родов, послеродового периода, оперативного родоразрешения, а также на состояние плода и новорожденного неоднозначно. Имеются сообщения как о положительных, так и об отрицательных эффектах индуцированных родов для матери и плода.

Целью нашего исследования явилось изучение исхода индуцированных родов для матери и плода.

Методы

Нами проведен ретроспективный анализ течения родов, послеродового периода у 181 пациентки, в том числе у 104 – с индуцированными различными методами родами (основная группа) и у 77 – со спонтанно развившимися родами (контрольная группа). Из 104 пациенток основной группы у 60 роды были индуцированы путем амниотомии, в том числе у 32 – с последующим внутривенным капельным введением окситоцина; у 23 использовалось введение динопростона интрацервикально (препидил-E_2-гель 0,5 мг) или в задний свод влагалища (простин-E_2-гель 1 мг, максимальная суммарная доза динопростона не превышала 3 мг); у 21 осуществлялось внутривенное капельное введение динопростона (простина E_2) 0,75 мг на 400 мл физиологического раствора хлорида натрия. Изучена также 181 история развития новорожденных от матерей основной и контрольной групп. Исследование проводилось на базе учреждения здравоохранения «Витебский городской клинический родильный дом №2» в 2006-2008 годах.

По возрасту пациентки основной и контрольной групп статистически значимо не отличались: 27,2 ± 3,4 лет и 24,6 ± 5,5 лет соответственно ($p > 0,05$).

В сроке беременности 30-37 недель в основной группе были 2 (1,9%) беременные, в контрольной – 3 (3,9%), в сроке беременности 38 – 41 неделя – 100 (96,2%) и 73 (94,8%) беременных соответственно и более 41 недели – 2 (1,9%) и 1 (1,3%) соответственно.

Первобеременных, первородящих в основной группе было 43 (41,3%), в контрольной группе – 34 (44,2%) ($p=0,71$), повторнобеременных, но первородящих – 16 (15,4%) и 17 (22,1%) соответственно ($p=0,25$), повторнородящих – 45 (43,3%) и 26 (33,7%) соответственно ($p=0,19$).

В основной группе в 5 (4,8%) случаях имело место тазовое предлежание плода, в контрольной группе – в 3 (3,9%) случаях.

Наиболее частыми осложнениями беременности в обеих группах были хроническая плацентарная недостаточность (46,2% и 19,5% соответственно, $p<,001$), угроза прерывания беременности (21,2% и 15,6% соответственно, $p=0,34$), гестоз (17,3% и 11,7% соответственно, $p=0,30$), гестационный пиелонефрит (15,4% и 13,0% соответственно, $p=0,65$), патология плодных оболочек (маловодие и многоводие) (14,4% и 11,7% соответственно, $p=0,60$), инфекции, передаваемые половым путем (11,5% и 10,4% соответственно, $p=0,82$).

Показаниями для родовозбуждения явились: доношенная беременность в сочетании с хронической фетоплацентарной недостаточностью (49,1%), с патологией плодных оболочек (9,6%), с неэффективностью терапии

гестоза (8,7%), с крупным плодом при анатомическом сужении таза I-II степени (11,5%); преждевременное излитие околоплодных вод и отсутствие регулярной родовой деятельности при доношенной беременности (17,3%), при недоношенной беременности (1,9%); переношенная беременность (1,9%).

Перед родовозбуждением учитывали степень «зрелости» шейки матки по шкале Бишопа. Определяли положение шейки матки по отношению к оси таза, длину и консистенцию шейки матки, раскрытие наружного зева, местоположение предлежащей части плода. При оценке по шкале Бишопа до 6 баллов шейку матки оценивали как «незрелую», 6-8 баллов – «недостаточно зрелую», более 8 баллов – «зрелую». «Незрелая» шейка матки была у 10 беременных (9,6%), «недостаточно зрелая» – у 27 (26,0%) и «зрелая» – у 67 (64,4%).

Перед решением вопроса о необходимости индукции родов и методе ее проведения оценивали также состояние плода (ультразвуковое исследование, кардиотокография, по показаниям допплерометрия), соответствие размеров таза матери и головки плода, уточняли срок гестации, брали информированное согласие беременной на проведение родовозбуждения соответствующим методом.

В родах проводилось постоянное кардиомониторное наблюдение за состоянием плода и сократительной активностью матки, в активную фазу применяли спазмолитики и седативные препараты, проводили адекватное поэтапное обезболивание и профилактику острой гипоксии плода.

Информация о пациентках вносилась в разработанную нами карту обследования, которая включала данные анамнеза, объективных и дополнительных методов исследования.

Обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере при помощи пакета статистических программ STATISTICA 6.0 (модуль Basic Statistic/Tables). Для проверки нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий между относительными частотами в двух группах использовали t-тест (модуль «Основная статистика/ Таблицы», процедура «Различие между двумя пропорциями» программы Statistica 6.0). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Эффективность различных методов родовозбуждения представлена в таблице 1.

Как следует из данных, представленных в таблице 1, амниотомия была проведена 60 (57,7%) беременным при «зрелой» шейке мат-

Таблица 1

Эффективность применения различных методов родовозбуждения

Метод родовозбуждения	Степень зрелости шейки матки (по шкале Бишопа)						Эффект родовозбуждения
	«незрелая»		«недостаточно зрелая»		«зрелая»		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Амниотомия (n=60)	-	-	-	-	28	46,7	Полный
	-	-	-	-	29	48,3	Частичный
	-	-	-	-	3	5,0	Без эффекта
Препидил-Е2-гель интрацервикально или простин-$Е_2$-гель вагинально (n=23)	1	4,3	10	43,5	-	-	Полный
	4	17,4	6	26,2	-	-	Частичный
	1	4,3	1	4,3	-	-	Без эффекта
Простин-$Е_2$ внутривенно (n=21)	-	-	1	4,8	5	23,8	Полный
	1	4,8	8	38,1	1	4,8	Частичный
	3	19,1	1	4,8	1	4,8	Без эффекта

ки, из них у 28 развилась хорошая родовая деятельность, у 32 потребовалось продолжить родовозбуждение путем внутривенного капельного введения окситоцина, при этом в 3 случаях оно оказалось неэффективным. Следует отметить, что у 8 (13,3%) пациенток этой подгруппы роды закончены оперативными вмешательствами, показаниями к которым явились: отсутствие эффекта от родовозбуждения (3 случая), слабость родовой деятельности (3 случая), острая гипоксия плода (2 случая).

Согласно литературным данным, амниотомия и амниотомия с последующим внутривенным капельным введением окситоцина с целью родовозбуждения при «зрелой» шейке матки сопровождается укорочением времени продолжительности родов за счет уменьшения латентного периода, увеличением частоты децелераций сердечного ритма плода и, соответственно, увеличением частоты оперативного родоразрешения [6, 7].

При родовозбуждении простагландинами E_2 (интрацервикально и интравагинально) в случае «незрелой» и «недостаточно зрелой» шейки матки полный эффект был получен у 47,8% пациенток, частичный – у 43,6%, отсутствие эффекта – у 8,6%. При этом роды закончились оперативным путем у 5 (21,7%) пациенток. Основными показаниями к кесареву сечению явились: первичная слабость родовой деятельности, неэффективность консервативной терапии (2 случая), острая гипоксия плода (1 случай), отсутствие эффекта от родовозбуждения (2 случая). Полученные нами данные согласуются с данными других исследователей [1, 2, 8].

При преждевременном излитии околоплодных вод родовозбуждение проводили путем внутривенного капельного введения простина-E_2 0,75 мг на 400 мл физиологического раствора хлорида натрия независимо от состояния шейки матки. В этой подгруппе женщин полный эффект достигнут у 28,6% пациенток с «недостаточно зрелой» и «зрелой» шейкой матки, частичный – у 47,6% с оценкой шейки матки по шкале Бишопа от 6 баллов и выше, не получено эффекта у 23,8% пациенток, при этом у 19,1% пациенток с «незрелой» шейкой матки и у 4,8% пациенток с «недостаточно зрелой» шейкой матки. Оперативное родоразрешение проведено 6 (28,6%) женщинам: 5 – в связи с отсутствием эффекта от родовозбуждения, 1 – по поводу неэффективности консервативной терапии слабости родовой деятельности.

Необходимо отметить, что исходы родов у пациенток основной и контрольной групп статистически значимо не отличались (таблица 2).

Как видно из данных, представленных в таблице 2, абдоминальным путем закончено 19 (18,3%) родов в основной группе и 10 (13,0%) – в контрольной (p=0,34). По мнению ряда исследователей, при проведении индуцированных родов наблюдается значительное снижение частоты кесарева сечения – до 4,0% [5]. Согласно нашим данным, наименьший показатель оперативного родоразрешения был при проведении амниотомии (13,3%), наибольший – при внутривенном капельном введении простагландина E_2 (28,6%), что может быть связано с различной биологической готовностью организма беременной к родам.

Таблица 2

Исходы родов у пациенток основной и контрольной групп

Исход родов	Основная группа (n=104)		Контрольная группа (n=77)		p
	абс.	%	абс.	%	
Самопроизвольные роды	83	79,8	66	85,7	0,31
Акушерские щипцы	2	1,9	1	1,3	0,75
Кесарево сечение	19	18,3	10	13,0	0,34

Примечание: p – вероятность справедливости нулевой гипотезы при сравнении показателей в основной и в контрольной группах.

Таким образом, не существует универсального метода родовозбуждения. В каждом случае необходимо проводить выбор метода индукции родов индивидуально, с учетом состояния шейки матки, срока беременности, внутриутробного состояния плода, показаний и противопоказаний.

Средняя продолжительность родов в обеих группах статистически значимо не отличалась (таблица 3).

Длительность безводного промежутка при индуцированных родах составила 9,8 ± 2,4 ч, при спонтанных родах – 3,9 ± 2,2 ч (p=0,03). Увеличение средней продолжительности безводного промежутка не привело к увеличению частоты гнойно-септических осложнений.

Осложнения в родах у пациенток основной и контрольной групп представлены в таблице 4.

Как видно из данных, представленных в таблице 4, наиболее частыми осложнениями в родах в группе пациенток с индуцированными родами были слабость родовой деятельности, отсутствие эффекта от родовозбуждения, травмы мягких тканей родовых путей; в группе пациенток со спонтанными родами – травмы мягких тканей родовых путей, ано-

Таблица 3

Средняя продолжительность родов у пациенток основной и контрольной групп

Периоды родов	Основная группа (n=104)	Контрольная группа (n=77)	p
I период	6,0 ± 1,6ч	6,3 ± 1,3ч	0,12
II период	18,8 ± 3,3 мин	20,2 ± 1,8 мин	<0,001
III период	11,3 ± 5,6	11,8 ± 6,6 мин	0,57
Общая продолжительность родов	6,5 ± 1,6ч	6,8 ± 1,3ч	0,54

Примечание: p – вероятность справедливости нулевой гипотезы при сравнении показателей в основной и в контрольной группах.

Таблица 4

Осложнения в родах у пациенток основной и контрольной групп

Осложнения	Основная группа (n=104)		Контрольная группа (n=77)		p
	абс.	%	абс.	%	
Слабость родовой деятельности	12	11,5	3	3,9	0,07
Дискоординированная родовая деятельность	3	2,9	1	1,3	0,47
Отсутствие эффекта от родовозбуждения	10	9,6	-	-	0,006
Острая гипоксия плода	5	4,8	2	2,6	0,45
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	-	-	1	1,3	0,25
Клинически узкий таз	2	1,9	1	1,3	0,62
Аномалии прикрепления и отделения плаценты	7	6,7	4	5,2	0,68
Травмы мягких тканей родовых путей	11	10,6	8	10,4	0,97

Примечание: p – вероятность справедливости нулевой гипотезы при сравнении показателей в основной и в контрольной группах.

малии прикрепления и отделения плаценты, слабость родовой деятельности. Статистически значимых различий в частоте осложнений в родах у пациенток основной и контрольной групп не выявлено.

Средняя кровопотеря в родах не отличалась у родильниц основной и контрольной групп и составила 252,6 ± 44,2 мл и 234,7 ± 37,4 мл (p=0,51). При абдоминальном родоразрешении статистически значимой разницы в объеме кровопотери также не наблюдалось: 640,4 ± 38,5 мл при индуцированных родах и 622,5 ± 41,7 мл при самопроизвольных родах (p=0,62). Послеродовый период у пациенток основной и контрольной групп протекал без осложнений.

В основной группе родилось 104 живых ребенка, из них 102 – доношенных и 2 – недоношенных, в контрольной группе – 77 (74 – доношенных и 3 – недоношенных). Оценка состояния по шкале Апгар на 1 минуте жизни составила 7,9 ± 0,3 балла при индукции родов и 8,0 ± 0,3 балла при спонтанном родоразрешении. Через 5 минут после рождения она была 8,9 ± 0,6 балла и 8,9 ± 0,4 балла соответственно.

Антропометрические данные детей в основной группе достоверно превышали таковые в контроле: масса тела 3440,6 ± 425,6 г и 3250,1 ± 364,9 г соответственно (p=0,04), длина – 51,3 ± 3,1 см и 48,5 ± 5,5см соответственно (p<0,001), что связано с большим количеством крупных плодов при индуцированных родах (12,5% и 3,9% соответственно, p=0,045). По нашим данным, количество детей с теми или иными заболеваниями статистически значимо не отличалось в основной и в контрольной группах: 36,5% и 24,7% соответственно, p=0,09 (таблица 5).

Заключение

1. Показаниями для родовозбуждения наиболее часто являются фетоплацентарная недостаточность (49,1%) и преждевременное излитие околоплодных вод при отсутствии регулярной родовой деятельности (19,2%).

2. Несмотря на то, что индуцированные роды проводятся у беременных с высоким риском акушерских и перинатальных осложнений, их исходы сопоставимы с исходами спонтанно развившихся родов.

Таблица 5

Сравнительная характеристика основных заболеваний новорожденных от матерей анализируемых групп в раннем неонатальном периоде

Заболевания новорожденных	Основная группа (n=104)		Контрольная группа (n=77)		p
	абс.	%	абс.	%	
Всего с заболеваниями	38	36,5	19	24,7	0,09
Недоношенность	2	1,9	3	3,9	0,42
Синдром респираторного расстройства (СДР) и другие респираторные состояния	1	1,0	2	2,6	0,41
Нарушения церебрального статуса (ишемия мозга)	12	11,7	3	3,9	0,06
Гемолитическая болезнь	2	1,9	-	-	0,23
Кефалогематома	11	10,6	4	5,2	0,2
Перинатальные инфекции	4	3,8	2	2,6	0,66
Врожденная пневмония	3	2,9	-	-	0,13
Асфиксия в родах	5	4,8	2	2,6	0,45
Геморрагическая болезнь	2	1,9	-	-	0,23
Неонатальная желтуха	5	4,8	3	3,9	0,77

Примечание: p – вероятность справедливости нулевой гипотезы при сравнении новорожденных от матерей основной и контрольной групп.

3. При «зрелой» шейке матки наиболее эффективным и безопасным методом индукции родов является амниотомия, так как реже встречаются акушерские осложнения, частота абдоминального родоразрешения составляет 13,3 %.

4. При «недостаточно зрелой» и «незрелой» шейке матки в 16,2% случаев родовозбуждение бывает неэффективно, в 51,4% – недостаточно эффективно, в 32,4% – эффективно, что требует тщательного подхода к определению возможности проведения индукции родов у этих беременных.

5. При индуцированных родах отмечается статистически значимое удлинение продолжительности безводного промежутка, не сопровождающееся увеличением частоты послеродовых гнойно-септических осложнений.

6. Количество новорожденных с заболеваниями при проведении индуцированных родов принципиально не отличается от такового при спонтанных родах.

Литература

1. Исход индуцированных родов / Е.А.Чернуха [и др.] // Проблемы беременности. – 2002. – №5. – С. 57-62.
2. Исход индуцированных родов / В.Н.Сидоренко [и др.] // Медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 53-56.
3. Малевич, Ю.К. Применение простагландинов для индукции родов: методические рекомендации / Ю.К.Малевич, В.А.Шостак. – Минск: ДокторДизайн, 2009. – 32 с.
4. Сидорова, И.С. Аномалии родовой деятельности / И.С.Сидорова // Вестник Рос. ассоциации акушеров-гинекологов. – 2006. – №2. – С. 115-122.
5. Чернуха, Е.А. Родовой блок / Е.А.Чернуха. – М.: Триада Х, 1999. – 533 с.
6. Early amniotomy increases the frequency of fetal heart rate abnormalities / F. Goffinet [et al.] // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1997. – Vol. 104, N. 11. – P. 548-553.
7. Induction of labor: a randomized clinical trial of amniotomy with oxytocin infusion / Per G.Moldin [et al.] // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1996. – Vol. 103, N. 2. – P. 306-312.
8. Randomized trial of one versus two doses of prostaglandin E_2 for induction of labour: 1. Clinical outcome / I.Z.MacKenzie [et al.] // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1997. – Vol. 104, N. 12. – P. 1062-1067.

Поступила 29.10.2009 г.
Принята в печать 07.12.2009 г.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ РАЗЛИЧНЫЕ ВИДЫ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

ПЕТУХОВ А.В.

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

Резюме. Проведен анализ качества жизни 59 пациентов, страдающих хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (ХОЗАНК), которым было проведено оперативное лечение. Из них 28 пациентам проведены операции прямой реваскуляризации и 31 – проведена непрямая реваскуляризация. Анализ проводился путем анкетирования по почте. В качестве анкеты использовался опросник SF-36, адаптированный для больных ХОЗАНК В.В.Савиным.

Анализ полученных результатов производился путем балльной оценки качества жизни (КЖ) согласно шкале разработчика анкеты, методом получения интегрального показателя КЖ, методом анализа отдельных шкал опросника.

Из 28 пациентов, перенесших операцию по восстановлению кровотока, хорошее качество жизни не было определено ни у одного пациента, удовлетворительное – у 18 пациентов (64,29%), неудовлетворительное – у 10 пациентов (35,71%).

При исследовании аналогичных показателей у пациентов, перенесших операции непрямой реваскуляризации, хорошее качество жизни выявлено у 1 пациента (3,23%), удовлетворительное – у 14 (45,16%), неудовлетворительное – у 16 пациентов (51,61%).

Ключевые слова: *облитерирующие заболевания, прямая реваскуляризация, непрямая реваскуляризация, шунтирование, симпатэктомия, качество жизни.*

Abstract. Life quality analysis in patients with chronic occlusive arterial diseases after surgical treatment was made. 28 patients underwent direct and 31 indirect revascularization. The analysis was based on the results of inquiry by mail. The SF-36 questionnaire, adapted by V.V.Savin for the patients with chronic occlusive arterial diseases was used.

The obtained data were analysed by means of scored points of life quality assessment according to the questionnaire scale, by the method of obtaining integral life quality index and with the help of analysis of separate questionnaire scales.

Among 28 patients after surgical restoration of blood flow «good» life quality wasn't pointed, 18 patients (64,29%) appraised their life quality as «satisfactory» and 10 patients (35,71%) – «unsatisfactory».

Estimation of the similar indices in patients after the indirect revascularization revealed «good» life quality in 1 case (3,23%), «satisfactory» in 14 patients (45,16%) and «unsatisfactory» in 16 patients (51,61%).

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра общей хирургии. – Петухов А.В.*

Анализ амбулаторных карт больных в любой поликлинике обнаруживает значительную группу больных, стоящих на учете по поводу хронических облитерирующих заболеваний нижних конечностей (ХОЗАНК), причем подавляющее большинство из них либо являются людьми с ограниченными возможностями к труду, либо инвалидами, потерявшими конечности [1, 2, 3, 4]. Между тем сама эта патология чрезвычайно разнообразна по этиологическим факторам, длительности заболевания, характеристикам артериальной сети, наличию коллатералей, возрасту больных [4, 5, 6], поэтому и лечение ее должно быть дифференцированным.

Сравнивая результаты оперативного и консервативного лечения, мы можем отметить, что под оперативным лечением понимается, как правило, только реконструктивная хирургия, дающая сравнительно лучший результат по сравнению с лекарственной терапией. Актуальность проблемы определяется несколькими факторами. Во-первых, распространенностью заболевания. Во-вторых, тем, что основными методами лечения ХОЗАНК в настоящее время являются консервативное лекарственное лечение и реконструктивные операции, доступные и показанные относительно небольшому количеству пациентов с окклюзиями артериального русла в пределах аорты и бедренно-подколенного сегмента [3]. В то же время методы непрямой реваскуляризации отодвинуты на второй план как малоэффективные, хотя однозначного мнения по этому поводу до сих пор нет, что подтверждают исследователи из ближнего и дальнего зарубежья [7, 8].

В результате оценка эффективности лечения, как правило, основывается на исследовании характера магистрального кровотока как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде [9]. Практически не встречается работ, дающих сравнительную характеристику качества жизни больных в течение 5-6 лет после перенесенных операций прямой и непрямой реваскуляризации [10, 11, 12].

Цель работы – на основании анализа показателей качества жизни (КЖ) оценить отдаленные результаты лечения больных ХОЗАНК методами прямой и непрямой реваскуляризации конечностей.

Методы

Ранее нами было обследовано 150 пациентов с ХОЗАНК, получивших различные виды хирургического лечения. Возраст колебался от 22 до 79 лет. Исследование проводилось путем рассылки по почте опросника SF-36, адаптированного В.В.Савиным [12] для больных ХОЗАНК. Временной диапазон изучения отдаленных результатов составил 5-6 лет.

В опроснике SF-36 имеются следующие шкалы:

1. Физическое функционирование (PF).
2. Ролевое функционирование (RP).
3. Боль (P).
4. Общее здоровье (GH).
5. Социальное функционирование (SF).
6. Жизнеспособность (VT).
7. Эмоциональное функционирование (RE).
8. Психологическое здоровье (MH).

Анализ полученных результатов производился следующими способами:

1. Путем балльной оценки КЖ согласно методу, предложенному В.В. Савиным.

При этом набранные баллы в анкете суммируются и по количеству набранных баллов определяется итоговый результат. Автором использованной нами анкеты предложена следующая градация:

- Неудовлетворительное качество жизни < 20 баллов
- Удовлетворительное качество жизни > 20 и < 35 баллов
- Хорошее качество жизни > 36 баллов.

2. Методом получения интегрального показателя КЖ.

Расчет интегрального показателя производился по формуле:

$$\text{Индекс качества (\%)} = \frac{\text{N(реальное)} - \text{N(минимальное)}}{\text{D(диапазон значений)}} * 100,$$

где

N (реальное) – сумма баллов ответов конкретного пациента;

N (минимальное) – минимальная сумма баллов опросника;

D (диапазон значений) – разница между максимальной и минимальной суммами баллов опросника.

3. Методом анализа отдельных шкал опросника.

При этом для каждой из групп производился расчет по каждому из показателей (GH, PF, PR, P, VT, SF, RE, MH).

Метод в целом можно считать объективным, так как пациентам предлагаются вопросы, на которые они могут дать только однозначные ответы. Приведение результатов анализа в систему балльной оценки еще более объективизирует итоговые материалы исследования.

Всего разослано 150 анкет, получено 74 (49,33%), из них 2 письма вернулись как не доставленные адресату. Из оставшихся 72, 13 анкет возвращено родственниками, т.к. в течение времени наблюдения эти больные умерли, причиной смерти указывалась патология сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, результаты опроса получены от 59 пациентов, что составляет 39,3% от общего числа разосланных анкет.

Из 59 полученных анкет 28 были от пациентов, перенесших операции прямой реваскуляризации (1 группа) и 31 – от пациентов после непрямой реваскуляризации конечности (2 группа).

Данные всех исследований анализировались с использованием компьютерной программы STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

Из 28 пациентов, перенесших операцию по восстановлению кровотока, 10 пациентов перенесли аорто-бифеморальное шунтирование, 3 – подвздошно-бедренное шунтирование, 12 – бедренно-подколенное шунтирование, 1 – эндартерэктомию, 1 больному произведена сочетанная операция – бедренно-подколенное шунтирование и поясничная симпатэктомия и 1 пациент был после подвздошно-бедренного шунтирования в сочетании с эндартерэктомией.

По итогам исследования качества жизни были получены следующие результаты:

Хорошее качество жизни не было определено ни у одного пациента.

Удовлетворительное качество жизни (> 20 < 35 баллов) выявлено у 18 пациентов, что составляет 64,29%.

Неудовлетворительное качество жизни (< 20 баллов) определено у 10 пациентов, что составляет 35,71%.

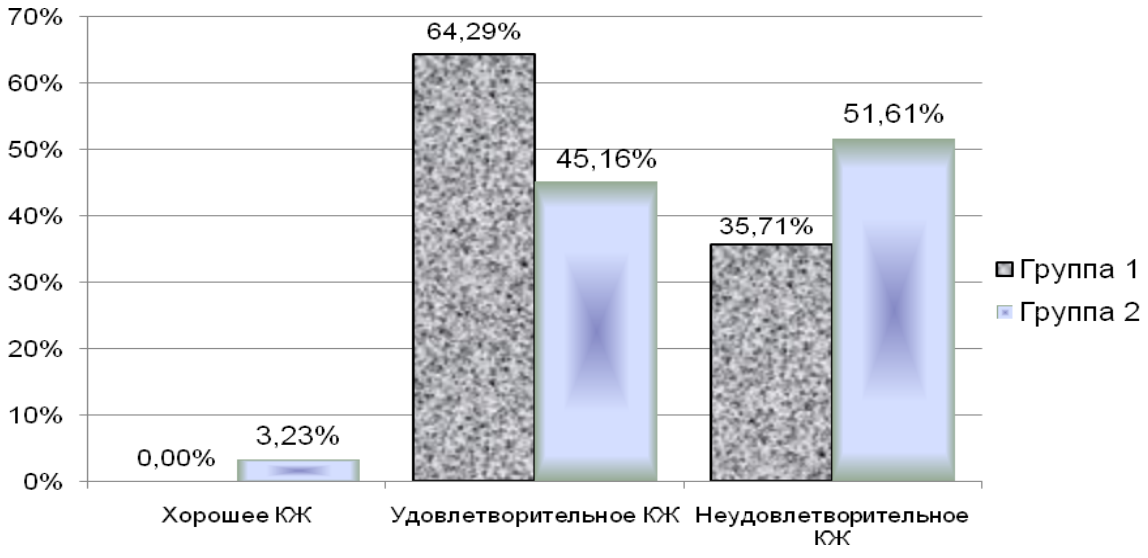

Рис.1. Сравнительная характеристика отдаленных результатов прямой и непрямой реваскуляризации нижних конечностей путем балльной оценки КЖ согласно шкале разработчика анкеты.

При исследовании аналогичных показателей у пациентов, перенесших операции непрямой реваскуляризации, 22 была произведена поясничная симпатэктомия, 1 – аутогемоэкстравазация, 7 – периартериальная симпатэктомия, 1 – сочетание периартериальной и поясничной симпатэктомии.

Хорошее качество жизни (> 36 баллов) выявлено у 1 пациента (3,23%).

Удовлетворительное (> 20 < 35 баллов) – у 14 (45,16%).

Неудовлетворительное (< 20 баллов) выявлено у 16 пациентов (51,61%).

Сравнительная характеристика отдаленных результатов прямой и непрямой реваскуляризации нижних конечностей путем балльной оценки КЖ согласно шкале разработчика анкеты приведена на рисунке 1.

Как следует из диаграммы, непрямая реваскуляризация не имеет преимуществ перед методами прямой реваскуляризации конечностей, однако вносит существенную лепту в результаты лечения больных ХОЗАНК. Особенно это становится очевидным, учитывая, что больным, которым произведена непрямая реваскуляризания, методы прямой реваскуляризации были либо не показаны, либо противопоказаны.

В то же время, балльная оценка характеризует отдаленные результаты лечения не в полной мере. С целью углубления исследования нами были предприняты дополнительные расчеты двух параметров: интегрального показателя качества жизни и метода анализа отдельных шкал опросника.

Интегральный показатель качества жизни

При исследовании интегрального показателя качества жизни у пациентов первой группы минимальное значение составило 15,38%, максимальное – 89,74% (Таблица 1).

Из таблицы следует, что у пациентов первой группы наиболее часто встречается показатель качества жизни на уровне 50-70%.

При анализе интегрального показателя у пациентов второй группы выяснено, что

Таблица 1

Распределение значений в группе пациентов, перенесших прямую реваскуляризацию нижних конечностей

Показатель КЖ, %	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
Количество регистров, n=28	1	1	4	3	6	5	4	4

Таблица 2

Распределение значений в группе пациентов, перенесших непрямую реваскуляризацию нижних конечностей

Показатель КЖ, %	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99
Количество регистров, n=31	1	2	1	3	7	11	0	4	1	1

минимальное значение составляет 7,69%, а максимальное – 94,87% (таблица 2).

Из таблицы следует, что у большинства пациентов показатель качества жизни определяется на уровне 40-60%.

Сравнивая результаты данного исследования в группах больных, перенесших прямую и непрямую реваскуляризацию конечностей, можно отметить, что прямая реваскуляризация дает более равномерное распределение результатов, без пиковых значений и падений до нуля, тогда как результаты непрямой реваскуляризации менее стабильны (рисунок 2).

Таким образом, из представленных данных можно сделать вывод о том, что результаты лечения пациентов первой и второй групп в целом сопоставимы, но отсутствие стабильности результатов непрямой реваскуляризации свидетельствует, скорее всего, о том, что показания к этому виду операций при ХОЗАНК, включая облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, недостаточно

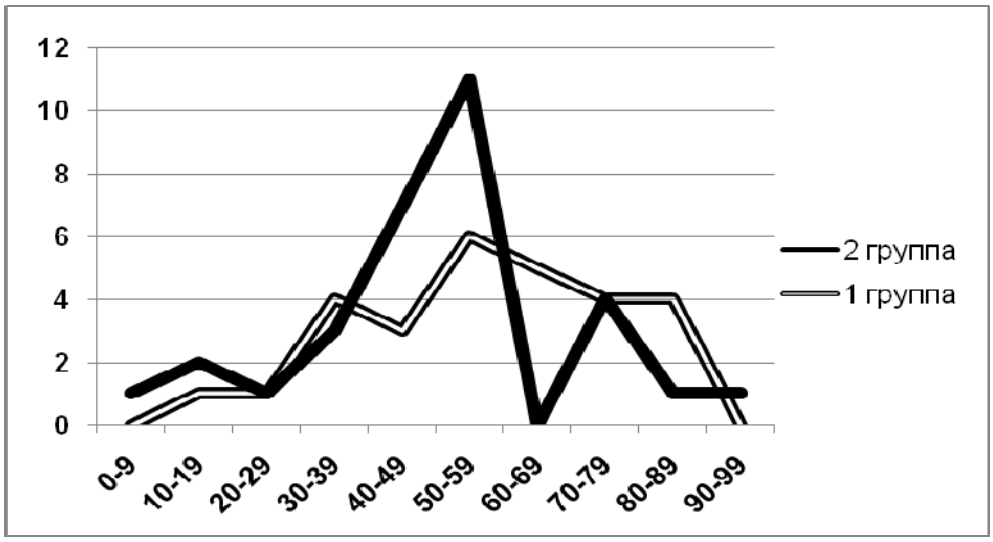

Рис.2. Сравнительная характеристика отдаленных результатов прямой и непрямой реваскуляризации нижних конечностей методом анализа интегрального показателя КЖ.

четко определены, в отличие от показаний к реконструктивным операциям.

Метод анализа отдельных шкал опросника

Для каждой из групп пациентов производился расчет по каждой из шкал (GH, PF, PR, P, VT, SF, RE, MH) в отдельности (таблица 3).

Из приведенных данных следует, что достоверных отличий в показателях КЖ после прямой и непрямой реваскуляризации нижних конечностей не выявляется. Более того, в отдаленном периоде жизни после тех и других операций наилучшие и наихудшие результаты выявляются в одних и тех же показателях КЖ (рисунок 3). Графический анализ полученных данных свидетельствует о том, что показатели качества жизни по всем категориям во второй группе больных несколько хуже, однако общая картина в двух группах практически не отличается. Наиболее высокую оценку и в том и в другом случаях получают показатели «общего здоровья», «социального функционирования» и «жизнеспособности». Это очень важные показатели для отдаленного периода жизни больных после операций, так

Таблица 3

Показатели анализа шкал опросника SF-36 у пациентов, перенесших операции прямой и непрямой реваскуляризации конечностей

	n1	n2	Группа 1	Группа 2
GH	28	31	42,85714	37,90323
PF	28	31	36,10929	27,95548
P	28	31	24,02500	20,52710
SF	28	31	63,09536	58,06452
RE	28	31	44,04714	37,63387
MH	28	31	62,85714	51,93548
VT	28	31	72,85714	60,32258

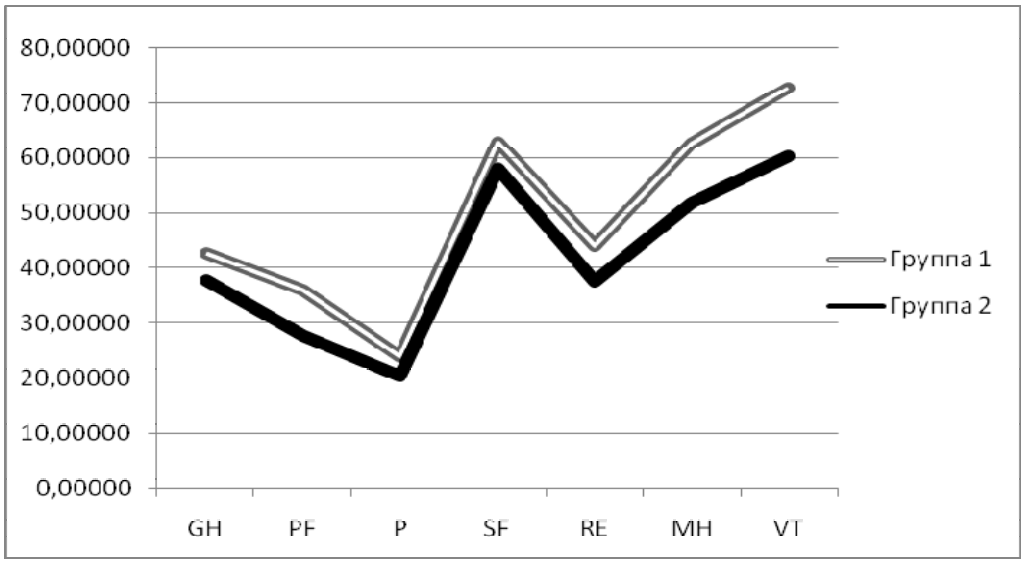

Рис.3. Сравнительная характеристика отдаленных результатов прямой и непрямой реваскуляризации нижних конечностей методом анализа отдельных шкал опросника.

как свидетельствуют о возможности активной жизни для обеих групп пациентов.

И в том и в другом случае в некоторой мере страдают «физическое функционирование» и, соответственно, связанное с ним «психологическое здоровье». Естественно, ограничение физических возможностей человека, которые возникают в связи с заболеванием, влечет за собой и психологический дискомфорт, связанный с невозможностью выполнять ту же физическую работу, которую человек выполнял ранее. В то же время, как следует из графика, эти показатели «страдают» меньше, чем такие критерии, как «боль» и «эмоциональное функционирование». Как известно, фактор боли в конечностях после любого вида лечения не может быть устранен полностью, особенно при ХОЗАНК, и особенно в отдаленном периоде. Сохраняющаяся или вновь появляющаяся через несколько лет боль, пусть и не слишком нарушающая социальное и физическое функционирование, противоречит ожиданиям, которые пациент возлагал на оперативное лечение, отсюда и выраженное присутствие этого показателя в общей оценке КЖ, а, следовательно, и низкий уровень показателя под названием «психологическое здоровье».

Заключение

По результатам анализа интегрального показателя методы прямой реваскуляризации нижних конечностей при ХОЗАНК дают лучшие результаты КЖ пациентов в отдаленном периоде в сравнении с непрямой реваскуляризацией.

В результате исследований, проведенных в группах больных, перенесших прямую и непрямую реваскуляризацию конечностей, выявлено, что прямая реваскуляризация дает более равномерное распределение результатов КЖ, без пиковых значений и падений до нуля, тогда как результаты непрямой реваскуляризации менее стабильны. Отсутствие стабильности результатов непрямой реваскуляризации можно объяснить, в первую очередь, отсутствием четких показаний к этим операциям при ХОЗАНК.

Анализ отдельных шкал опросника SF – 36 после прямой и непрямой реваскуляризации конечностей свидетельствует о том, что

достоверных отличий в показателях КЖ после прямой и непрямой реваскуляризации нижних конечностей не выявляется.

Литература

1. Береснев, А.В. Осложнения и летальность после ампутации конечностей по поводу атеросклеротической гангрены / А.В. Береснев, В.А. Сипливый, К.А. Губский // Кл. хирургия. – 1987. – №7. – С.13-15.
2. Ретроспективное клинико-экономическое изучение эффективности лечения больных хроническими облитерирующими заболеваниями периферических артерий нижних конечностей с явлениями критической ишемии / П.А. Воробьев [и др.] // Пробл. стандартизации в здравоохранении. – 2004. – № 3. – С. 51-56.
3. Савельев, В.С. Критическая ишемия как следствие неадекватного лечения больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей на амбулаторном этапе / В.С. Савельев, В.М. Кошкин, А.С. Кунижев // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 7-10.
4. Информационно-аналитическая система организации контроля медицинской и экономической деятельности ЛПУ / И.Н. Ступиков [и др.] // Бюллетень – 2003. – №11. – 386 с.
5. Алуханян, О.А. Особенности хирургической тактики при критической ишемии нижних конечностей у больных пожилого и старческого возраста / О.А. Алуханян, Х.Г. Мартиросян, А.М. Мохаммед Каллоб // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2003. – Т. 9, № 4. – С. 106-109.
6. von Ristow, A. Isquemia critica cronica / A. von Ristow / / J. Vasc. Br. – 2002. – Vol. 1 (3). – P. 171–172.
7. Хирургическая тактика при дистальном поражении артериального русла нижних конечностей / А.В. Гавриленко [и др.] // Анналы хирургии. – 2000. – № 3. – С. 54-59.
8. Possibilities at present for the application of lumbar sympathectomy in chronic occlusive arterial disease of the lower limbs / A. Matarazzo [et al.] // Minnerva Cardioangiologica. – 2002. – Vol. 50. – P. 363-369.
9. Турлюк, Д.В. Отдаленные результаты хирургического лечения критической ишемии нижних конечностей / Д.В.Турлюк // Здравоохранение. – 2003. – № 9. – С. 39-42.
10. Качество жизни больных с хронической ишемией нижних конечностей / К.Г. Абалмасов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 8-12.
11. Гавриленко, А.В. Оценка качества жизни у пациентов с критической ишемией нижних конечностей / А.В. Гавриленко, С.И. Скрылев, Е.А. Кузубова // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2001. – Т.7, № 3. – С. 8-14.
12. Савин, В.В. Сравнение показателей качества жизни у больных пожилого и старческого возраста с критической ишемией нижних конечностей после сосудисто-реконструктивных операций и ампутаций / В.В.Савин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2001. – Т. 7, №1. – С. 54-60.

Поступила 16.11.2009 г.
Принята в печать 07.12.2009 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНОВ КАК МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГИДРАНОВИЧ А. В., КОНЕВАЛОВА Н. Ю., ЛУД Н. Г.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Изучение особенностей обменов углеводов и липидов у больных раком молочной железы (РМЖ) позволяет выделить некоторые показатели в качестве метаболических предикторов наличия заболевания. Установлено, что изменения триглицеридов у больных раком молочной железы невелики, что обусловлено активным гликолизом. Гиперальфахолестеролемия наблюдается у 7-15% больных РМЖ, нормоальфахолестеролемия – у 39-56% больных, что может быть следствием действия эстрогенов. У 94-96% больных раком молочной железы 1-3 стадий и у 72% больных РМЖ 4 стадии встречается гипербетахолестеролемия разной степени, что в условиях эстрогениндуцированного синтеза ЛПВП позволяет опухолевым клеткам использовать холестерол для клеточного деления. При доброкачественных заболеваниях отмечено уменьшение относительного содержания миристиновой кислоты (14:0) в 8,17 раза по сравнению со здоровыми женщинами, при раке – в 1,16-2,20 раза, отмечено увеличение относительного содержания олеиновой кислоты (18:1). Установлены граничные значения для предикторов рака молочной железы. Разработан диагностический алгоритм. Для раннего выявления рака молочной железы следует определять в крови триаду: активность AMF, содержание холестерола ЛПВП, относительное содержание арахидоновой кислоты и рассчитывать первую дискриминантную функцию. Для уточнения стадии заболевания необходимо сочетанно применять результаты дискриминантного анализа и логистического моделирования.

Ключевые слова: *рак молочной железы, метаболические предикторы, липиды.*

Abstract. The investigation of lipids and carbohydrates metabolism peculiarities in breast cancer patients permits to choose some indices as the metabolic predictors of the disease. It was found out that the changes of triglycerides were small because of the active glycolysis in malignant cells. Hyperalphalipoproteinemia was noted in 7-15% of breast cancer patients, normoalphalipoproteinemia was observed in 39-56% of breast cancer patients, that could result from estrogens' action on HDL synthesis. In benign breast diseases 8,17 times reduction of myristic acid relative content was observed and in breast cancer – 1,16-2,20 times reduction was noted compared with that in healthy women. Oleic acid relative content was higher in breast cancer patients. The marginal values for breast cancer predictors were determined and the diagnostic algorithm was worked out. For the early detection of breast cancer the activity of AMF, HDL cholesterol and arachidonic acid relative content should be determined in blood. To define more precisely the stage of the disease the discriminant analysis and logistic modelling should be combined.

Процессы канцерогенеза и прогресс опухолей тесным образом зависят от путей метаболизма липидов и углеводов. Эти метаболические пути обеспечивают злокачественные клетки энергией и пластическими материалами [1, 2, 3]. Злокачественная опухоль, с одной стороны, конкурирует с нормальными тканями организма за метаболические ресурсы, а с другой стороны, отягощает организм «метаболическим бременем», связанным с необходимостью утилизовывать продукты жизнедеятельности злокачественных

Адрес для корреспонденции:*210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра онкологии. – Гидранович А.В.*

клеток [4]. Эти взаимодействия приводят к изменению нормальных метаболических функций организма. Изучение метаболических проявлений системного действия злокачественной опухоли на организм позволяет рассматривать изменение активности ферментов, содержания субстратов и продуктов ферментативных реакций в качестве «метаболических маркеров» злокачественного роста [5, 6].

Актуальным является изучение возможности применения определенных метаболических маркеров или их констелляций в процессе диагностики злокачественных новообразований, а также в качестве дополнительного параметра для установления клинически невыявляемых микрометастазов и риска прогрессирования злокачественного процесса. Для решения данных задач используется как поиск новых метаболических маркеров, так и применение многофакторного математического анализа [7].

Методы

Проведено обследование 162 больных раком молочной железы, проходивших лечение в УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер» с 2005 по 2008 гг., 12 пациенток находящихся на диспансерном наблюдении более 5 лет после проведенного радикального лечения РМЖ, 9 больных доброкачественными гиперпластическими заболеваниями молочной железы и 18 здоровых женщин контрольной группы соответствующего возраста. Обследование и лечение больных раком молочной железы проводилось в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 80 от 9 февраля 2007 г. об утверждении клинических протоколов «Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями».

Выполнено исследование дизайна случай контроль. Выделение подгрупп проводили, учитывая заключительный клинический диагноз и стадию заболевания (табл. 1). После хирургического лечения производилось уточнение диагноза и выставлялся окончательный клинический диагноз согласно правилам стадирования злокачественных опухолей на основании pTNM [8, 9].

Материалом для исследования служила сыворотка крови. Венозную кровь получали

Таблица 1

Исследуемые группы

Группы обследованных	Количество обследованных	Исследуемые показатели
Контрольная группа (здоровые женщины старше 45 лет)	18 чел.	1. Показатели липидного обмена: ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПВП. 2. Спектр жирных кислот. 3. Активность AMF в сыворотке крови. 4. Активность ГГТ в сыворотке крови. 5. Активность ферментов гликолиза в сыворотке крови. 6. Содержание в сыворотке крови эстрадиола, эстриола и пролактина.
Больные раком молочной железы 1 стадии ($T_1N_0M_0$).	48 чел.	
Больные раком молочной железы 2 стадии ($T_0N_1M_0$, $T_1N_1M_0$, $T_2N_0M_0$, $T_2N_1M_0$, $T_3N_0M_0$).	60 чел.	
Больные раком молочной железы 3 стадии ($T_0N_2M_0$, $T_1N_2M_0$, $T_2N_2M_0$, $T_0N_1M_0$, $T_3N_1M_0$, $T_3N_2M_0$, $T_4N_0M_0$, $T_4N_1M_0$, $T_4N_2M_0$, $T_{любая}N_3M_0$).	40 чел.	
Больные раком молочной железы 4 стадии ($T_{любая}N_{любая}M_1$).	14 чел.	
Больные доброкачественной железистой гиперплазией молочной железы (фиброаденома, очаговый фиброаденоматоз) – группа «доброкачественные заболевания»	9 чел.	
Лица, более 5 лет состоящие на учете в III клинической группе по поводу радикально пролеченного рака молочной железы – группа «отдаленные сроки после лечения».	12 чел.	

при венепункции в асептических условиях натощак и переносили в сухую пробирку. После ретракции сгустка на холоду при температуре 4°С проводили центрифугирование при 1500 об/мин в течение 15 мин. Полученную сыворотку, не имеющую признаков гемолиза, делили на аликвоты и замораживали в низкотемпературной холодильной установке при температуре -18°С, где хранили до исследования. Забор материала проводился до начала лечения и после окончания хирургического этапа лечения при отсутствии осложнений со стороны послеоперационной раны в день снятия швов, до выполнения любых манипуляций.

Биохимические исследования сыворотки крови проводили при помощи биохимического анализатора «Screen Master» и стандартных диагностических наборов: для определения концентрации глюкозы – Cormay Liquick Cor-GLUCOSE 120, гаммаглутамилтрансферазы – Liquick Cor-GGT 60, триглицеридов – Cormay TG 120, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – по расчетной формуле, согласно методике Rifting. Активность аутокринного фактора подвижности (AMF) в сыворотке крови определяли по методу Bruns и Hinsberg, активность лактатдегидрогеназы в сыворотке крови по методу Howell, активность фруктозо-1,6-бисфосфатальдолазы по методу Bruns. Жирнокислотный спектр липидов сыворотки крови определяли с помощью газового хроматографа «Цвет 500М» с пламенно-ионизационным детектором и насадочной колонкой длиной 2м, набитой реоплекс 400. Температурный режим программировался в интервале от 180 до 200°С в следующем режиме: (180°С – 250 с; 190°С – 800 с; 200°С – 1700 с). Расход газаносителя (гелия) 40 л/ч. Регистрация результатов и математический обсчет хроматограмм производились на системе автоматического обсчета САА 06-03. Выполнялся анализ содержания индивидуальных жирных кислот в образцах по соотношению площадей пиков хроматограммы и расчет относительного содержания жирных кислот в пробах. Идентификация жирных кислот производилась по данным, полученным хроматографированием стандартов растворов метиловых эфиров жирных кислот фирмы Sigma.

Статистическую обработку данных производили с помощью программы STATISTICA 6.0, OpenStat 4.8.11. При оценке достоверности изменений исходили из гипотезы о негауссовом распределении учетного признака в изучаемых группах. Производились также определение показателя энтропии, ROC-анализ, дискриминантный анализ.

Результаты исследований

Определение организованности липидтранспортной системы крови

Стабильность и вариабельность показателей липидного профиля крови больных раком молочной железы и здоровых женщин оценивали по определению энтропии. Энтропия системы характеризует ее хаотичность, неорганизованность. Если система предпочитает одни состояния другим, то энтропия системы снижается [10].

У здоровых женщин липидный профиль крови был стабилизирован по уровню ТГ (величина энтропии 0), характерна была нормотриглицеридемия и по уровню ХС-ЛПНП (величина энтропии 0,696), у 81% женщин отмечалась умеренная степень гипербетахолестеролемии (3,41 – 5,05 ммоль/л) и у 19% – высокая степень (более 5,05 ммоль/л (табл. 2)). Более вариабельным был уровень холестерола ЛПВП (величина энтропии 0,954). У 63% женщин отмечалась нормоальфахолестеролемия и у 38% – гипоальфахолестеролемия. Самой вариабельной у здоровых женщин была величина общего холестерола (энтропия 1,372), только у 13% отмечалось нормохолестеролемия, в остальных случаях встречалась гиперхолестеролемия разной степени: у 69% – легкой, у 6% – умеренной и у 13% – высокой.

У больных раком молочной железы 1-2 стадии отмечалась вариабельность всех показателей липидного профиля крови, так как величина энтропии во всех случаях была больше 1,0.

При 1 стадии у 43% больных была легкая степень гиперхолестеролемии, у 29% – умеренная, у 19% – высокая и у 10% больных была нормохолестеролемия.

Таблица 2

Энтропия показателей липидного профиля у больных раком молочной железы различных стадий

Группы обследованных	Показатели энтропии			
	Общий холестерол	Холестерол ЛПВП	Холестерол ЛПНП	Триглицериды
Контроль	1,372	0,954	0,696	0
1 стадия	1,819	1,418	1,116	1,154
2 стадия	1,714	1,280	1,192	1,081
3 стадия	1,907	1,382	1,696	0,503
4 стадия	0,985	1,449	2,236	0,592

У женщин со 2 стадией рака молочной железы в 41% случаев была умеренная степень гиперхолестеролемии, в 33% – легкая, в 22% высокая и в 4% случаев – нормохолестеролемия.

У 67% больных 1 стадией рака молочной железы была умеренная степень гипербетахолестеролемии, у 28% – высокая и у 5% – легкая степень гипербетахолестеролемии. У больных 2 стадией рака молочной железы по 48% женщин имели умеренную и высокую степени гиперхолестеролемии и у 4% была нормобетахолестеролемия.

Нормотриглицеридемия встречалась у 76% больных 1 стадией рака молочной железы и 74% больных 2 стадией рака молочной железы. Легкая степень гипертриглицеридемии (1,81-2,25 ммоль/л) была у 10% больных 1 стадией и 11% больных 2 стадией рака молочной железы. Умеренная степень гипертриглицеридемии (2,26-5,6 ммоль/л) – у 10% больных 1 стадией и 15% больных 2 стадией рака молочной железы, кроме того, у больных 1 стадией РМЖ в 4% случаев была высокая степень гипертриглицеридемии (более 5,6 ммоль/л).

Уровень холестерола ЛПВП у больных 1-2 стадией рака молочной железы колебался от гипо- до гиперальфахолестеролемии, у 33% больных 1 стадией рака молочной железы и у 37% больных 2 стадией была гипоальфахолестеролемия, у 52% больных 1 стадией и у 56% больных 2 стадией рака молочной железы была нормохолестеролемия, гиперальфахолестеролемия отмечалась у 15% больных 1 стадией и у 7% больных 2 стадией рака молочной железы.

Для 3-4 стадии рака молочной железы был характерен достаточно стабильный уровень триглицеридов – величина энтропии этого показателя у больных раком молочной железы 3 стадии была 0,503, 4 стадии – 0,592, причем у 89% больных 3 стадией и у 86% больных 4 стадией рака молочной железы была нормотриглицеридемия, у остальных женщин с 3 стадией (11%) – легкая степень гипертриглицеридемии и у 14% больных 4 стадией – умеренная степень.

Самым вариабельным был показатель общего холестерола у больных 3 стадией рака молочной железы (величина энтропии 1,907), у 28% обследуемых была нормохолестеролемия, гиперхолестеролемия легкой степени была у 33% больных, умеренной – у 28% и высокая степень гиперхолестеролемии отмечалась у 11% пациенток. У 57% больных 4 стадией рака молочной железы была нормохолестеролемия, у остальных 43% – высокая степень гиперхолестеролемии. При 4 стадии самым вариабельным был показатель уровня холестерола ЛПНП (величина энтропии 2,236), он колебался от гипобетахолестеролемии (14% больных) до разной степени гипербетахолестеролемии: легкая степень зарегистрирована у 28% больных, умеренная у 14% больных и высокая степень гипербетахолестеролемии у 28% больных, нормохолестеролемия была у 14% больных. У 50% больных раком молочной железы 3 стадии была умеренная степень гипербетахолестеролемии, но 22% женщин имели легкую и высокую степени гипербетахолестеролемии и у 6% больных была нормобетахолестеролемия.

Гипоальфахолестеролемия была у 50% больных раком молочной железы 3 стадии и у 43% больных раком молочной железы 4 стадии, нормоальфахолестеролемия у 39% больных 3 стадией рака молочной железы и у 43% больных раком молочной железы 4 стадии. Гиперальфахолестеролемия встречалась у 11% больных 3 стадией и у 14% больных 4 стадией рака молочной железы.

Полученные результаты показывают, что вне зависимости от стадии заболевания у больных РМЖ от 7% до 15% случаев встречается гиперальфахолестеролемия, у 39-56% больных – нормоальфахолестеролемия, связанная, вероятно, с действием эстрогенов, т.к. известно, что они индуцируют синтез ЛПВП.

Обнаруженная у 94-96% больных раком молочной железы 1-3 стадии и у 72% больных раком молочной железы 4 стадии гипербетахолестеролемия разной степени, по-видимому, возникает вследствие эстрогениндуцированного синтеза ЛПВП, что позволяет опухолевым клеткам в этих условиях использовать холестерол для клеточного деления.

Биохимические предикторы наличия рака молочной железы и его стадии

С целью выявления предикторов развития рака молочной железы по всем показателям был проведен ROC-анализ и вычислены граничные значения показателей с учетом максимальной специфичности и чувствительности и найден оптимальный порог (граничное условие).

1 стадия

Для предсказания 1 стадии РМЖ были установлены следующие границы показателей (табл. 3):

Таблица 3

Граничные значения предикторов 1 стадии рака молочной железы

Показатель	Граничное условие	Чувствительность	Специфичность
AMF	$\geq$ 166,22 нмоль·с$^{-1}$·л$^{-1}$	76%	100%
C18:0	$\leq$ 4,15 %	84%	80%
C20:3/C20:4	$\leq$ 0,28	77%	60%
GLU	$\leq$ 5,4 ммоль/л	76%	75%
XC	$\geq$ 6,7 ммоль/л	47%	81%

AMF – активность аутокринного фактора подвижности в сыворотке крови;
C18:0 – относительное содержание стеариновой кислоты в сыворотке крови;
C20:3/C20:4 – отношение содержания эйкозотриеновой кислоты к арахидоновой кислоте;
GLU – содержание глюкозы в сыворотке крови;
XC – содержание общего холестерола в сыворотке крови.

Ниже перечислены предикторы и константа для полученной логистической модели (табл. 4).

χ^2 (5) = 32,488 p<0,0001 – модель статистически значима.

S= –6,67 + 5,44 x AMF(1) + 2,84 x C18:0 (1)+ 2,69 x GLU(1) + 2,63 x XC(1) + 1,03 x C20:3/20:4 (1)

Подставляя полученные коэффициенты в уравнение (1), получим значения предсказанной вероятности *p* развития РМЖ 1 стадии (табл. 5).

Специфичность модели – 81,3%, чувствительность – 95,2%, процент правильного прогноза – 89%.

2 стадия

Для предсказания 2 стадии РМЖ были установлены следующие границы показателей (табл. 6).

Ниже перечислены предикторы и константа для полученной логистической модели (табл. 7).

χ^2(8) = 43,270 p<0,0001 – модель статистически значима.

S= –26,96+16,0 x C18:0(1) + 15,0 x C18:2(1) + 6,81 x AMF(1) + 5,57 x GGT(1) + 5,73 x C20:4(1) + 2,68 x XC(1) + 2,37 x GLU(1) + 1,65x C14:0(1) (2)

Подставляя полученные коэффициенты в уравнение (2), получим значения предска-

Таблица 4

Предикторы для полученной модели 1 стадии рака молочной железы

Показатель	Коэффициент
Константа	-6,67
AMF $\geq$ 166,22 нмоль·с$^{-1}$·л$^{-1}$	5,44
C18:0 $\leq$ 4,15 %	2,84
GLU $\leq$ 5,4 ммоль/л	2,69
XC $\geq$ 6,7 ммоль/л	2,63
C20:3/C20:4 $\leq$ 0,28	1,03

Таблица 5

Вероятность наличия 1 стадии заболевания у больных РМЖ

AMF $\geq$ 166,22 нмоль·с$^{-1}$·л$^{-1}$	C18:0 $\leq$ 4,15 %	GLU $\leq$ 5,4 ммоль/л	XC $\geq$ 6,7 ммоль/л	C20:3/ C20:4 $\leq$ 0,28	*p*
1	1	1	1	1	1,000
1	1	1	1	0	0,999
1	1	1	0	0	0,987
1	1	0	0	0	0,833
1	0	0	0	0	0,225
0	1	1	1	0	0,816
0	0	1	1	1	0,420
1	1	1	0	1	0,995

Таблица 6

Граничные значения предикторов 2 стадии рака молочной железы

Показатель	Граничное условие	Чувствительность	Специфичность
C18:0	$\leq$ 3,0 %	79%	80%
C18:2	$\geq$ 25,52 %	64%	75%
AMF	$\leq$168,1 нмоль·с$^{-1}$·л$^{-1}$	87%	100%
GGT	$\geq$21,3 Е/л	63%	81%
C20:4	$\leq$ 5,43 %	57%	100%
XC	$\leq$ 6,5 ммоль/л	70%	75%
GLU	$\leq$ 5,4 ммоль/л	70%	75%
C14:0	$\leq$ 1,69 %	86%	70%

C18:0 – относительное содержание стеариновой кислоты в сыворотке крови;
C18:2 – относительное содержание линолевой кислоты в сыворотке крови;
AMF – активность аутокринного фактора подвижности в сыворотке крови;
GGT – активность γ-глутамилтрансферазы в сыворотке крови;
C20:4 – относительное содержание арахидоновой кислоты в сыворотке крови;
XC – содержание общего холестерола в сыворотке крови;
GLU – содержание глюкозы в сыворотке крови;
C14:0 – относительное содержание миристиновой кислоты в сыворотке крови.

Таблица 7

Предикторы для полученной модели 2 стадии рака молочной железы

Показатель	Коэффициент
Константа	– 26,96
C18:0 $\leq$ 3,0 %	16,0
C18:2 $\geq$ 25,52 %	15,0
AMF $\geq$ 168,1 нмоль·с$^{-1}$·л$^{-1}$	6,81
GGT $\geq$ 21,3 Е/л	5,57
C20:4 $\leq$ 5,43 %	5,73
XC $\geq$ 6,5 ммоль/л	2,68
GLU$\leq$ 5,4 ммоль/л	2,37
C14:0 $\leq$ 1,69 %	1,65

Таблица 8

Вероятность наличия 2 стадии заболевания у больных РМЖ

C18:0≤3,0 %	C18:2≥25,52 %	AMF≥168,1 нмоль·с$^{-1}$·л$^{-1}$	GGT≥21,3 Е/л	C20:4≤5,43 %	ХС≥6,5 ммоль/л	GLU≤5,4 ммоль/л	C14:0≤1,69 %	p
1	1	1	1	1	1	1	1	1,000
1	1	1	1	1	1	1	0	1,000
1	1	1	1	1	0	0	0	1,000
1	1	1	1	0	0	0	0	1,000
1	1	1	0	0	0	0	0	1,000
1	1	0	0	0	0	0	0	0,986
1	1	1	0	0	0	0	0	1,000
1	0	1	1	1	0	0	0	0,999
0	0	1	1	1	1	1	1	0,104
1	0	1	1	0	0	0	0	0,788

занной вероятности *p* развития РМЖ 2 стадии (табл. 8).

Специфичность модели – 87,5%, чувствительность – 92,6%, процент правильного прогноза – 91%.

3 стадия

Для предсказания 3 стадии РМЖ были установлены следующие границы показателей (табл. 9).

Ниже перечислены предикторы и константа для полученной логистической модели (табл. 10).

$\chi^2(4)=29,027$ $p<0,0001$ – модель статистически значима.

$$S= -4 + 7,52 \times AMF(1) + 2,53 \times C18:1(1) + 2,0 \times GLU(1) + 1,20 \times GGT(1) \quad (3)$$

Подставляя полученные коэффициенты в уравнение (3), получим значения предсказанной вероятности *p* развития РМЖ 3 стадии (табл. 11).

Специфичность модели – 93,8%, чувствительность – 88,9%, процент правильного прогноза – 91%.

Таблица 9

Граничные значения предикторов 3 стадии рака молочной железы

Показатель	Граничное условие	Чувствительность	Специфичность
AMF	≥167,2 нмоль·с$^{-1}$·л$^{-1}$	100%	100%
C18:1	≥18,14 %	62,5%	90%
GLU	≤ 5,4 ммоль/л	66,7%	75%
GGT	≥ 21,5 Е/л	66,7%	81,3%
AMF – активность аутокринного фактора подвижности в сыворотке крови; C18:1 – относительное содержание олеиновой кислоты в сыворотке крови; GLU – содержание глюкозы в сыворотке крови; GGT – активность γ–глутамилтрансферазы в сыворотке крови.			

Таблица 10

Предикторы полученной модели для 3 стадии рака молочной железы

Показатель	коэффициент
Константа	-4
AMF ≥ 167,2 нмоль·с$^{-1}$·л$^{-1}$	7,52
C18:1 ≤ 18,14 %	2,53
GLU ≤ 5,4 ммоль/л	2,0
GGT ≥ 21,5 Е/л	1,20

Таблица 11

Вероятность наличия 3 стадии заболевания у больных РМЖ

AMF ≥ 167,2 нмоль·с$^{-1}$·л$^{-1}$	C18:1 ≥ 18,14 %	GLU ≤ 5,4 ммоль/л	GGT ≥ 21,5 %	*p*
1	1	0	0	0,998
1	0	0	0	0,971
0	1	1	0	0,628
1	0	1	1	0,999

4 стадия

Для предсказания 4 стадии РМЖ были установлены следующие границы показателей (табл. 12):

S= -46 + 22,2 x C20:4(1) + 18,0 x C18:1(1) + 16,0 x GGT(1) + 10,4 x AMF(1) + 9,87 = xGLU(1) + 6,0 x PRO(1) + 3,5 x C18:0(1) (4)

Ниже перечислены предикторы и константа для полученной логистической модели (табл. 13):

$\chi^2(7) = 28,267$ $p<0,001$ – модель статистически значима.

Подставляя полученные коэффициенты в уравнение (4), получим значения предсказанной вероятности *p* развития РМЖ 4 стадии (табл. 14).

Специфичность модели – 100%, чувствительность – 100%, процент правильного прогноза – 100%.

Анализируя результаты логистического моделирования, следует отметить, что показатель AMF вошел в логистические модели всех стадий с граничным значением >167,2 для 1-3 стадий, и особенно высокое значение это-

Таблица 12

Граничные значения предикторов 4 стадии рака молочной железы

Показатель	Граничное условие	Чувствительность	Специфичность
C20:4	≤ 5,13 %	71,4%	100%
C18:1	≥ 18,1 %	85,7%	100%
GGT	≥ 24,4 Е/л	85,7%	81,3%
AMF	≥ 462,8 нмоль·с$^{-1}$·л$^{-1}$	100%	100%
GLU	≤ 4,9 ммоль/л	85,7%	75%
PRO	≥ 68,6 г/л	71,4%	81,2%
C18:0	≤ 4,64 %	85,7%	60%

C20:4 – относительное содержание арахидоновой кислоты в сыворотке крови;
C18:1 – относительное содержание олеиновой кислоты в сыворотке крови;
GGT – активность γ-глутамилтрансферазы в сыворотке крови;
AMF – активность аутокринного фактора подвижности в сыворотке крови;
GLU – содержание глюкозы в сыворотке крови;
PRO – содержание белка в сыворотке крови;
C18:0 – относительное содержание стеариновой кислоты в сыворотке крови.

Таблица 13

Предикторы полученной модели для 4 стадии рака молочной железы

Показатель	Коэффициент
Константа	-46
C20:4 < 5,13 %	22,2
C18:1 > 18,1 %	18,0
GGT > 24,4 Е/л	16,0
AMF > 462,8 нмоль·с$^{-1}$·л$^{-1}$	10,4
GLU < 4,9 ммоль/л	9,87
PRO > 68,6 г/л	6,0
C18:0 < 4,64 %	3,5

Таблица 14

Вероятность наличия 4 стадии заболевания у больных РМЖ

C20:4 < 5,13 %	C18:1 > 18,1 %	GGT > 24,4 Е/л	AMF > 462,8 нмоль·с$^{-1}$·л$^{-1}$	GLU < 4,9 ммоль/л	PRO > 68,6 г/л	C18:0 < 4,64 %	p
1	1	1	0	0	0	0	1,000
0	1	1	1	1	0	0	1,000
0	0	1	1	1	1	1	0,475
1	0	1	1	1	1	1	1,000
1	0	0	1	1	1	0	0,918

го показателя было у пациенток с 4 стадией рака молочной железы >462,8. Также все логистические модели включали показатель уровня глюкозы в крови с граничным значением <5,4 ммоль/л для 1-3 стадий и 4,9 ммоль/л для 4 стадии РМЖ. Следовательно, о наличии у пациенток рака молочной железы можно судить по повышению уровня AMF и снижению уровня глюкозы в крови.

Специфические признаки логистических моделей ранних стадий рака молочной железы были связаны с жирнокислотным спектром сыворотки крови. Для 1 стадии рака молочной железы в логистическую модель было включено соотношение 20:3/20:4 с граничным условием <0,28 (чувствительность 77%, специфичность 60%). Отличительным признаком логистической модели 2 стадии рака молочной железы был показатель уровня линолевой кислоты (18:2) с граничным значением >25,52 (чувствительность 64% и специфичность 75%) и насыщенной жирной миристиновой кислоты (14:0) с граничным значением <1,69 (чувствительность 86% и специфичность 70%).

В логистические модели 3 и 4 стадий рака молочной железы был включен показатель относительного содержания олеиновой кислоты (18:1) в сыворотке крови с граничным значением >18,14 (чувствительность для 3 стадии 63%, для 4 стадии – 86%, специфичность для 3 стадии 90%, для 4 стадии – 100%).

Для выявления наиболее информативных биохимических предикторов развития РМЖ был использован метод пошагового дискриминантного анализа, который позволяет оценить не только каждый биохимический показатель в отдельности, но и его уникальный вклад в совокупности с остальными переменными.

При проведении пошагового дискриминантного анализа были исключены статистически незначимые (p>0,05) для дискриминантного уравнения предикторы: содержание в сыворотке крови триглицеридов, холестерола ЛПНП, общего белка, глюкозы, относительное содержание в сыворотке крови миристиновой, пальмитиновой, олеиновой, линолевой, линоленовой, эйкозотриеновой кислот, отношение содержания эйкозотриеновой килоты к арахи-

Таблица 15

Стандартизированные и нестандартизированные коэффициенты для каждой вошедшей в ДФ переменной

Показатели	Стандартизированные коэффициенты		Нестандартизированные коэффициенты	
	Root 1	Root 2	Root 1	Root 2
AMF	-0,978	0,100	-0,013	0,001
C18:0	0,022	-0,737	0,011	-0,390
C20:4	0,424	0,126	0,123	0,037
ХС ЛПВП	-0,442	0,010	-0,981	0,022
ХС	0,128	0,672	0,114	0,598
Константа			2,219	-3,071
Собственные значения	1,06	0,21	1,06	0,21

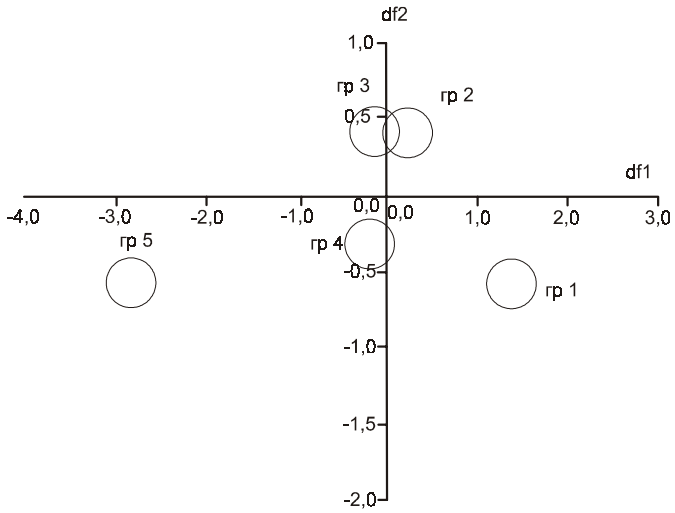

Рис. 1. Результаты дискриминантного анализа биохимических показателей крови больных раком молочной железы.

доновой, активность γ-глутамилтрансферазы и лактатдегидрогеназы. В результате нами были выделены две статистически значимые дискриминантные функции (ДФ). Собственное значение (т.е. отношение межгрупповой суммы квадратов к внутригрупповой сумме квадратов) первой ДФ составило 1,06; коэффициент канонической корреляции 0,883 ($p<0,001$); второй ДФ – 0,21; коэффициент канонической корреляции 0,679 ($p<0,001$) (табл. 15).

На рис. 1 показаны средние значения ДФ (центроиды) для здоровых лиц и больных РМЖ. Первую ДФ можно использовать для диагностики заболевания, а вторую ДФ – для установления стадии заболевания.

Как известно, на относительный вклад отдельных дискриминантных переменных в значение каждой ДФ указывают стандартизированные коэффициенты. Соответственно, чем больше стандартизированный коэффициент, тем больше вклад переменной. Наиболее информативными ($R>0,4$) для первой дискриминантной функции были показатели AMF, ХС-ЛПВП, С20:4, для второй С18:0 и общий холестерол. На основании выделения наиболее информативных предикторов перейдем к дальнейшему анализу ДФ в виде:

$ДФ_1 = 2,219 – 0,013 \times AMF – 0,981 \times ХС ЛПВП + 0,123 \times С20:4$

$ДФ_2 = – 3,071 – 0,390 \times С18:0 + 0,598 \times ХС$

На основании средних значений показателей были рассчитаны граничные значения дискриминантов и установлен алгоритм (рис.2) для прогнозирования РМЖ и его стадий:

Процент правильного прогноза по предложенным $ДФ_1$ и $ДФ_2$ составил: для установления диагноза РМЖ – 84%, для диагностики 1-2 стадии – 50%, 3 стадии – 88%, 4 стадии – 80%.

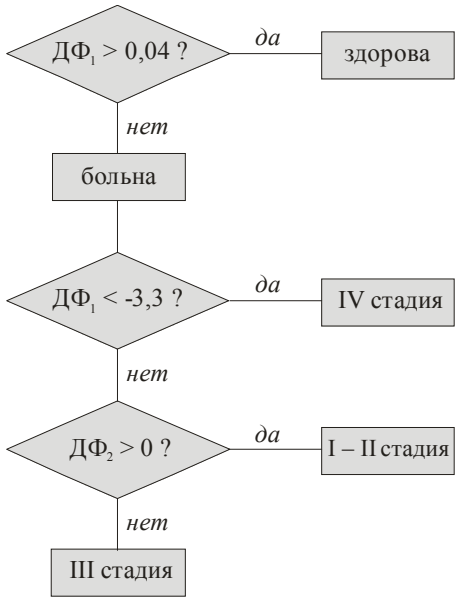

Рис. 2. Алгоритм прогнозирования рака молочной железы и его стадий.

Заключение

1. У больных раком молочной железы 1-2 стадий отмечается вариабельность всех показателей липидного профиля крови (показатель энтропии выше 1,0), что свидетельствует о вовлеченности липидного обмена в патологический процесс.

2. При 3-4 стадиях рака молочной железы липидный профиль крови был стабилизирован по уровню триглицеридов (величина энтропии 0,503-0,592), характерна нормотриглицеридемия, что может отражать энергетические предпочтения опухолевых клеток, использующих гликолиз как источник энергии.

3. Вне зависимости от стадии рака молочной железы у 7-15% больных отмечается гиперальфахолестеролемия, у 39-56% – нормоальфахолестеролемия, что может быть следствием действия эстрогенов.

4. У 94-96% больных раком молочной железы 1-3 стадий и у 72% больных РМЖ 4 стадии встречается гипербетахолестеролемия разной степени, что в условиях эстрогениндуцированного синтеза ЛПВП позволяет опухолевым клеткам использовать холестерол для клеточного деления.

5. Развитие опухолевого процесса в молочной железе характеризуется изменением жирнокислотного спектра сыворотки крови: при доброкачественных заболеваниях отмечено уменьшение относительного содержания миристиновой кислоты (14:0) в 8,17 раза по сравнению со здоровыми женщинами, при раке – в 1,16-2,20 раза, отмечено увеличение относительного содержания олеиновой кислоты (18:1). В логистическую модель 1 стадии рака молочной железы включен показатель соотношения 20:3/20:4 с граничным значением < 0,28; 2 стадии – показатели относительного содержания линолевой кислоты (18:2) с граничным значением > 25,52 и миристиновой кислоты (14:0) с граничным значением <1,69; 3-4 стадии рака молочной железы – показатель олеиновой кислоты (18:1) с граничным значением > 18,14.

6. Для раннего выявления рака молочной железы следует определять в крови триаду: активность AMF, содержание холестерола ЛПВП, относительное содержание С20:4 и рассчитывать первую дискриминантную функцию. Для уточнения стадии заболевания необходимо сочетанно применять результаты дискриминантного анализа и логистического моделирования.

Литература

1. Машевский, А. А. Структурно-функциональная характеристика сывороточных компонентов крови в диагностике злокачественных заболеваний / А. А. Машевский // VI науч.-практ. конф. онкологов Респ. Беларусь: тез. докл. – Минск, 1994. – С. 36-38.
2. Willett, W. C. Fat, Energy and Breast Cancer / W. C. Willett // The Journal of Nutrition. – 1997. – Vol. 127. – P. 921S-923S.
3. Carbohydrates and the Risk of Breast Cancer among Mexican Women / I. Romieu [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2004. – Vol. 13. – P. 1283 -1289.
4. Metabolic tumor burden predicts for disease progression and death in lung cancer / P. Lee [et al.] // Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. – 2007. – Vol. 69, N 2. – P. 328-333.
5. Машевский, А. А. Диагностика основных форм злокачественных опухолей по биохимическим и биофизическим характеристикам крови: автореф. дис. … д-ра мед. наук: 14.00.14 / А. А. Машевский. – НИИ ОМР МЗ РБ. – Минск, 1994. – 35 с.
6. Rivenzon-Segal, D. Glycolysis as a metabolic marker in orthotopic breast cancer, monitored by in vivo 13C MRS / D. Rivenzon-Segal, R. Margalit, H. Degani // Am. J. Physiol. Endocrinology and Metabolism. – 2002. – Vol. 283. – P. E623-E630.
7. Прохорова, В. И. Прогнозирование эффективности химиотерапии рака желудка с помощью многофакторного анализа физико-химических характеристик крови / В. И. Прохорова, А. А. Машевский, Э. А. Жаврид // Актуальные проблемы онкологии и медицинской радиологии: сб. науч. работ. – Минск, 1995. – С. 293-303.
8. TNM Classification of Malignant Tumours / ed. L. H. Sobin, Ch. Wittekind. – 6-th ed. – New York: Wiley-Liss, 2002.
9. AJCC Cancer Staging Manual / ed. F. L. Greene [et al.]. – 6th ed. – New York: Springer. – 2002.
10. Автономов, Ю. Г. Моделирование биологических систем / Ю. Г. Автономов. – Киев: Навукова Думка, 1977. – С. 28-32.

Поступила 12.10.2009 г.
Принята в печать 07.12.2009 г.

© ИВАНОВА С.В., 2009

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОБСТВЕННОЙ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ И ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СЫВОРОТКИ КРОВИ И СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ АРТРИТАХ

ИВАНОВА С.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; кафедра медицинской и биологической физики

Резюме. Исследование сыворотки крови и синовиальной жидкости больных ревматоидным (РА), реактивным (РеА) и псориатическим (ПА) артритами показало, что интенсивность собственной флуоресценции сыворотки крови выше, чем у синовиальной жидкости при использованных условиях возбуждения. Интенсивность флуоресценции обеих биологических жидкостей в ультрафиолетовой области изменялась аналогично: была достоверно выше в группах больных РА и РеА и ниже – в группе больных ПА. Общая протеолитическая активность (ОПА) и содержание основных ингибиторов в сыворотке крови были значительно выше, чем в синовиальной жидкости. Наибольшие значения ОПА как в синовиальной жидкости, так и в сыворотке крови наблюдались у больных РА и РеА. Изменения в содержании α-1-протеиназного ингибитора (АПИ) в синовиальной жидкости были противоположны изменениям в сыворотке крови при данных заболеваниях. Анализ соотношения синовиальная жидкость/сыворотка крови показал, что наибольшее проникновение АПИ в суставной выпот наблюдалось в группе больных ПА, а α-2-МГ – в группе РА.

Ключевые слова: *флуоресценция, протеолитическая активность, сыворотка крови, синовиальная жидкость.*

Abstract. The research of blood serum and synovial fluid of patients with rheumatoid (RA), reactive (ReA) and psoriatic (PA) arthrites has shown, that the intensity of fluorescence peculiar to blood serum is higher than that of synovial fluid under the used conditions of excitation. The intensity of fluorescence of both biological fluids in ultra-violet area changed similarly: it was reliably higher in the groups of patients with RA and ReA and lower - in the group of patients with PA. The general proteolytic activity (GPA) and the content of the basic inhibitors in blood serum were considerably higher than those in synovial fluid. The greatest values of GPA both in synovial fluid and in blood serum were observed in patients with RA and ReA. Changes in the content of α-1-proteolytic inhibitor (API) in synovial fluid were opposite to changes in blood serum in the given diseases. The analysis of synovial fluid/blood serum correlation has shown, that the greatest penetration of API into the articular exudate was observed in the group of patients with PA and that of α-2-macroglobulin – in the group with RA.

Заболевания суставов, как и любые патологические состояния, сопровождаются изменениями на молекулярном уровне. Меняется количество или химическая структура белков, входящих в состав плазмы, сыворотки крови и других биологических жидкостей организма. Сыворотка крови и синовиальная жидкость представляют собой смесь белковых молекул, имеющих различный состав (триптофановые и тирозиновые аминокислотные остатки) и обладающих характерным спектром флуоресценции [1, 2]. Чувствительность основных параметров спектров флуоресценции белков к таким характеристикам, как подвижность, полярность и гетерогенность состава ближайшего микроокружения хромофоров позволяет судить о разнообразных изменениях структурного состояния белков [2-4]. Определение спектрально-флуоресцен-

Адрес для корреспонденции: *210041, г. Витебск, ул. Чкалова, д. 41, корп. 2, кв. 9, моб. +375-297-124-124, e-mail: ablajey@yandex.ru. – Иванова С.В.*

тных характеристик синовиальной жидкости было использовано для исследования таких заболеваний суставов, как синовиты различного генеза, деформирующий остеоартроз и ревматоидный артрит [5-7]. Для изучения сыворотки крови при многих заболеваниях эффективно применялся метод флуоресцентных зондов [8-10]. Однако недостаточно изучены параметры собственной флуоресценции сыворотки крови при заболеваниях суставов.

Развитие воспалительных заболеваний суставов приводит к появлению протеиназ-ингибиторного дисбаланса с активацией протеолиза и угнетением его естественных ингибиторов [11-14]. Было установлено, что при артритах изменяется не только концентрация протеолитических ферментов и ингибиторов, но и их соотношение в синовиальной жидкости и сыворотке крови [13-16]. В норме уровень α-2-макроглобулина (α-2-МГ) в синовиальной жидкости составляет менее 5% (соотношение синовиальная жидкость/кровь – 0,03-0,04), а уровень α-1-протеиназного ингибитора (АПИ) – 20-25% сывороточного (соотношение синовиальная жидкость/кровь – 0,2-0,25) [17]. Анализ соотношения синовиальная жидкость/кровь при артритах показал, что данный показатель возрастал при ревматоидном артрите до 0,7 для АПИ и до 0,36-0,45 для α-2-МГ [14] и был весьма информативен при заболеваниях суставов. Проникновение ингибиторов в суставной выпот зависело от их молекулярной массы, вследствие чего высокомолекулярного α-2-МГ было значительно меньше, чем АПИ [18]. В исследовании [15] также было установлено, что уровень α-2-МГ в сыворотке крови больных ревматоидным артритом был выше, чем в синовиальной жидкости, а соотношение синовиальная жидкость/кровь (0,6) было значительно выше нормального.

Целью данного исследования было проведение сравнительного анализа параметров флуоресценции, протеолитической активности и соотношения содержания основных ингибиторов в сыворотке крови и синовиальной жидкости (СЖ/СК) при ревматоидном, реактивном и псориатическом артритах.

Методы

Для проведения флуоресцентного анализа и определения протеолитической активности была исследована сыворотка крови 50 человек: 22 – больных ревматоидным артритом (РА), 15 – больных реактивным артритом (РеА) и 13 – больных псориатическим артритом (ПА). Образцы синовиальной жидкости были взяты у 29 человек: 11 – больных РА, 10 – РеА и 8 – ПА. Контрольную группу (КГ) для исследования сыворотки крови составили 46 доноров в возрасте 30-50 лет.

Регистрация спектров флуоресценции сыворотки крови проводилась непосредственно после ее разведения в 20 раз 0,89% раствором NaCl на спектрофлуориметре СМ-2203 (SOLAR, Беларусь) при длине волны возбуждения 286 нм в диапазоне 300–500 нм с использованием кварцевой кюветы размером 1,2х1,2 см.

Для исследования синовиальной жидкости ее предварительно разводили в 10 раз 0,89%-ным раствором NaCl и центрифугировали в течение 15 минут при 1500 об/мин. Надосадочную жидкость отбирали и обозначали как бесклеточный экстракт синовиальной жидкости. Регистрацию спектров флуоресценции полученных образцов проводили при длине волны возбуждения $\lambda_в$=350 нм в диапазоне 400-600 нм и при длине волны $\lambda_в$=286 нм в диапазоне 300–500 нм.

Спектры флуоресценции всех образцов сыворотки крови и синовиальной жидкости были откорректированы по спектральной квантовой чувствительности соответственно техническим характеристикам прибора. Интенсивность флуоресценции (I) выражали в относительных единицах (отн. ед.) [4].

Определение протеолитической активности в сыворотке крови и синовиальной жидкости проводили, взяв за основу метод Erlander B. F. et al. [19] с использованием в качестве субстрата высокостабильного в растворе низкомолекулярного хромогенного соединения – N-α-бензоил-D,L-аргинин паранитроанилид (БАПНА). Основой для определения активности ингибиторов служил метод, предложенный Т.А. Хватовым и В.Б. Беловой [20].

Статистическую обработку результатов экспериментов проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Для проверки нормальности распределения количественных показателей использовались критерии Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Выявление достоверных различий проводилось с использованием методов Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни для несвязанных выборок. Корреляционные связи анализировались с помощью ранговой корреляции Спирмена. Критическое значение уровня значимости принималось с учетом поправки Бонферони [21-23].

Результаты

Интенсивность флуоресценции сыворотки крови в ультрафиолетовой области I_{333} измерялась в максимуме эмиссии при длине волны 333 нм. Для синовиальной жидкости регистрация спектров проводилась при двух различных волнах возбуждения, и положение максимума спектра флуоресценции зависело от длины волны возбуждающего света. Поэтому интенсивность флуоресценции синовиальной жидкости измерялась при 335 нм, I_{335} (возбуждение светом в ультрафиолетовой области $\lambda_{в.}$=286 нм) и при 438-445 нм, $I_{438\text{-}445}$ (возбуждение светом в видимой области $\lambda_{в.}$=350 нм). Результаты измерений данных показателей для больных артритами представлены в таблице 1.

Сравнительный анализ собственной флуоресценции сыворотки крови и синовиальной жидкости выявил следующие закономерности. Наибольшие значения интенсивности флуоресценции в ультрафиолетовой области ($\lambda_{в}$=286 нм) наблюдались в сыворотке крови. Показатель I_{333} был достоверно выше, чем показатель I_{335}: на 76% (в 1,76 раза) – в группе больных РА (p=0,01), на 160% (в 2,6 раза) – в группе больных РеА (p=0,002) и на 179% (в 2,79 раза) – в группе ПА (p=0,002). Интенсивность флуоресценции сыворотки крови I_{333} ($\lambda_{в}$=286 нм) также была выше интенсивности флуоресценции синовиальной жидкости в видимой области $I_{438\text{-}445}$ ($\lambda_{в}$=350 нм): в 8,8 раза – в группе больных РА ($p=2\cdot10^{-5}$), в 9,2 раза – в группе РеА ($p=10^{-5}$) и в 4,5 раза – в группе ПА ($p=10^{-4}$).

В ультрафиолетовой области ($\lambda_{в}$=286 нм) изменения интенсивности флуоресценции сыворотки крови и синовиальной жидкости в зависимости от диагноза (РА-РеА-ПА) носили схожий характер: имели наибольшие значения в группах больных РА и РеА и наименьшие – в группе больных ПА, коэффициент корреляции между I_{335} и I_{333} r=0,5 (p=0,05). Увеличение интенсивности флуоресценции данных биологических жидкостей может быть вызвано усилением процесса распада белков и накоплением низко- и среднемолекулярных органических веществ, поступающих в кровь и синовиальную жидкость при данных заболеваниях, особенно при РА и РеА.

Результаты сравнения протеолитической и ингибиторной активности в сыворотке крови и синовиальной жидкости представлены в таблице 2.

Было установлено, что общая протеолитическая активность (ОПА) в сыворотке крови значительно выше, чем в синовиальной жидкости. В группе больных РА протеолитическая активность в сыворотке была на 488% (в 5,88 раза) выше, чем в синовиальной жидкости, в группе больных РеА – на 381% (в 4,8 раза), а в группе больных ПА – на 1560% (в 16,6 раза).

Уровень АПИ в сыворотке крови был также достоверно выше на 430% (в 5,3 раза;

Таблица 1

Интенсивность флуоресценции сыворотки крови и синовиальной жидкости при артритах

Диагноз	Интенсивность флуоресценции		
	синовиальной жидкости		сыворотки крови
	I_{335}, $\lambda_{в}$=286 нм	$I_{438\text{-}445}$, $\lambda_{в}$=350 нм	I_{333}, $\lambda_{в}$=286 нм
РА	2,00±0,24	0,40±0,03	$3,51\pm0,23^{1,2}$
РеА	1,55±0,17	0,44±0,03	$4,04\pm0,45^{1,2}$
ПА	0,96±0,19	0,59±0,06	$2,68\pm0,33^{1,2}$

Примечание: достоверность различий по сравнению: ^{1} – с I_{335}; ^{2} – с $I_{438\text{-}445}$, ($p<0,01$).

Таблица 2

Протеолитическая и ингибиторная активность сыворотки крови и синовиальной жидкости и отношение «синовиальная жидкость/сыворотка крови» (СЖ/СК) для основных ингибиторов АПИ и α-2-МГ

Диагноз	СЖ/СК		АПИ, г/л		α-2-МГ, г/л		ОПА, ммоль/(л·с)	
	АПИ	МГ	СК	СЖ	СК	СЖ	СК	СЖ
РА	0,19	0,50	1,48±0,11*	0,28±0,06	1,06±0,13*	0,53±0,05	33,95±3,11*	5,77±2,55
РеА	0,65	0,31	1,04±0,15*	0,68±0,12	1,72±0,16*	0,54±0,04	26,94±2,73*	5,60±1,12
ПА	1,05	0,37	0,89±0,16	0,93±0,50	1,40±0,40*	0,52±0,18	23,58±4,07*	1,42±0,85

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с синовиальной жидкостью ($p<0,05$).

$p=1,8\cdot10^{-5}$), чем в синовиальной жидкости в группе больных РА и на 53% – в группе больных РеА и практически не различался в группе больных ПА. Кроме того, изменения в содержании АПИ в синовиальной жидкости были противоположны изменениям в сыворотке крови: в зависимости от диагноза (РА-РеА-ПА) содержание АПИ в сыворотке уменьшалось, а в синовиальной жидкости увеличивалось. Данная связь подтверждалась обратной, сильной и значимой корреляцией $r=-0,9$ ($p=0,01$). Следовательно, наибольшее проникновение низкомолекулярного АПИ в суставной выпот наблюдалось в группе больных ПА. Этот вывод подтверждался и анализом такого важного при артритах показателя, как соотношение между содержанием основных ингибиторов протеолитических ферментов в синовиальной жидкости и сыворотке крови (СЖ/СК). Отношение СЖ/СК для АПИ было наиболее высоким в группе больных ПА, а самое низкое – в группе больных РА.

Содержание α-2-МГ так же, как и АПИ, в сыворотке крови больных артритами было достоверно выше, чем в синовиальной жидкости: в группе больных РА – на 100% (в 2 раза; $p=2,3\cdot10^{-4}$), в группе больных РеА – на 219% (в 3,19 раза; $p=7,1\cdot10^{-4}$) и в группе больных ПА – на 169% (в 2,69 раза; $p=0,05$). Изменения в содержании α-2-МГ в сыворотке и синовиальной жидкости при данных заболеваниях не имели достоверной корреляционной связи, как это наблюдалось для АПИ. Не смотря на то, что уровень α-2-МГ в сыворотке изменялся при РА и РеА, в синовиальной жидкости он оставался неизменным. Вероятно, α-2-МГ, вследствие своей более высокой молекулярной массы, менее лабилен, чем АПИ, и не способен проникать в суставной выпот из сыворотки крови в соизмеримом с АПИ количестве. Отношение СЖ/СК для α-2-МГ, в отличие от АПИ, при ревматоидном артрите было выше, чем в группах больных РеА и ПА, что свидетельствует о наилучшем проникновении α-2-МГ в синовиальный выпот в группе больных РА по сравнению с группами больных РеА и ПА. Процесс проникновения основных ингибиторов из сыворотки крови в синовиальный выпот согласуется с литературными данными [14, 15], так же, как и результаты расчетов отношения СЖ/СК для основных ингибиторов АПИ и α-2-МГ.

Заключение

Исходя из проведенных экспериментов, можно сделать следующие выводы. Интенсивность собственной флуоресценции сыворотки крови выше, чем синовиальной жидкости, как в ультрафиолетовой, так и в видимой областях. В ультрафиолетовой области ($\lambda_в$=286 нм) изменения интенсивности флуоресценции сыворотки крови и синовиальной жидкости в зависимости от диагноза были аналогичны: имели достоверно наибольшие значения в группах больных РА и РеА и наименьшие – в группе больных ПА. Общая протеолитическая активность и содержание основных ингибиторов в сыворотке крови было значительно выше, чем в синовиальной жидкости. Кроме того, ОПА как в сыворотке крови, так и в синовиальной жидкости повышалась у больных РА и РеА. Изменения в содержании АПИ в синовиальной жидкости были противополож-

ны изменениям в сыворотке крови при данных заболеваниях. Изменения в содержании α-2-МГ в сыворотке крови и синовиальной жидкости не имели достоверной корреляционной связи. Анализ соотношения СЖ/СК при данных заболеваниях показал, что наибольшее проникновение низкомолекулярного АПИ в суставной выпот наблюдалось в группе больных ПА, а α-2-МГ – в группе больных РА. Следовательно, выявленные изменения параметров собственной флуоресценции и протеолитической активности сыворотки крови и синовиальной жидкости достаточно информативны и могут быть использованы при диагностике таких заболеваний, как ревматоидный, реактивный и псориатический артриты.

Литература

1. Конев, С. В. Электронно-возбужденные состояния биополимеров / С. В. Конев. – Минск: Наука и техника, 1965. – 177 с.
2. Черницкий, Е. А. Люминесценция и структурная лабильность белков в растворе и клетке / Е. А. Черницкий. – Минск.: Наука и техника, 1972. – 278 с.
3. Дюбко, Т. С. О некоторых аспектах применения флуоресцентного анализа в криобиологии. 1. Собственная флуоресценция белков / Т. С. Дюбко // Вестник Харьков. нац. ун-та. Сер. Биология. – 2006. – Вып. 3. – С. 221-231.
4. Лакович, Дж. Основы флуоресцентной спектроскопии / Дж. Лакович. – М.: Мир, 1986. – 496 с.
5. Козлова, Н. М. Исследование синовиальной жидкости с помощью флуоресцентных зондов / Н. М. Козлова, А. Г. Кутько // IV съезд фотобиологов России: мат. IV съезда фотобиологов России, Саратов, 26-30 сент. 2005 г. / Российское общество фотобиологов, Сарат. гос. ун-т; редкол.: В. В. Тучин [и др.]. – Саратов, 2005. – С. 37-38.
6. Слобожанина, Е. И. Спектрально-флуоресцентное исследование синовиального выпота в диагностике хронических заболеваний суставов / Е. И. Слобожанина, Е. Д. Белоенко // Ревматология. – 1990. – № 1. – С. 32-34.
7. Слобожанина, Е. И. Использование флуоресцентных зондов в исследовании компонентов синовиальной жидкости при патологии суставов / Е. И. Слобожанина, Е. Д. Белоенко // Вес. нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2006. – № 4. – С. 10-14.
8. Грызунов, Ю. А. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / Ю. А. Грызунов; под ред. Ю. А. Грызунова, Г. Е. Добрецова. – Москва: ГЭОТАР, 1998. – 440 с.
9. Грызунов, Ю. А. Конформационные изменения связывающих центров альбумина как новая универсальная реакция на патологический процесс. Исследование флуоресцентным методом / Ю. А. Грызунов, Г. Е. Добрецов // IV съезд фотобиологов России: мат. IV съезда фотобиологов России, Саратов, 26-30 сент. 2005 г. / Российское общество фотобиологов, Сарат. гос. ун-т; редкол.: В. В. Тучин [и др.]. – Саратов, 2005. – С. 37-38.
10. Грызунов, Ю. А. Связывающая способность альбумина и липиды сыворотки крови при развитии острого инфаркта миокарда / Ю. А. Грызунов, А. Б. Пестова // Клин. лаб. диагностика. – 1994. – № 5. – С. 23-25.
11. Веремеенко, К. Н. Протеолиз в норме и при патологии / К. Н. Веремеенко, О. П. Голобородько, А. И. Кизим. – Киев: Здоровье, 1988. – 200 с.
12. Корякина, Е. В. Особенности патогенетических механизмов эндогенной интоксикации у больных ревматоидным артритом / Е. В. Корякина, С. В. Белова // Научно-практическая ревматология. – 2001. – № 1. – С. 1-7.
13. Руденко, В. Г. Протеолитические ферменты и их ингибиторы при артритах / В. Г. Руденко, Ю. В. Руденко // Ревматология. – 1990. – № 3. – С. 32-38.
14. Руденко, В. Г. Протеолитические ферменты и их ингибиторы при артритах / В. Г. Руденко, Ю. В. Руденко // Ревматология. – 1990. – № 4. – С. 42-50.
15. Коларов, З. ?-2-макроглобулин в сыворотке крови и синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом и остеоартрозом / З. Коларов, Р. Стоилов // Терапевтический архив. – 2000. – № 5. – С. 17-19.
16. Goilin-Charmet, A. Alpha 2-macroglobulin, the main serum antiprotease, bings beta 2-macroglobulin, the light chain of the class I major his to comparability complex, which involved in human disease / A. Goilin-Charmet, D. Launier // J. Clin. Sci. (Lond.). – 2000. – Vol. 98. – P. 427-433.
17. Павлова, В. Н. Хрящ / В. Н. Павлова, Т. Н. Копьева, Л. И. Слуцкий. – М.: Медицина, 1988. – 250 с.
18. Swedlund, H. A. Alpha-1-antitrypsin in serum and synovial fluid in rheumatoid arthritis / H. A. Swedlund, G. G. Hunder // Ann. Rheum. Dis. – 1974. – Vol. 33. – №2. – P. 162-164.
19. Erlanger, D. F. The preparation and properties of two new chromogenic substrates of trypsin / D. F. Erlanger, N. Kokowsky // Arch. Biochem. Biophys. – 1961. – Vol. 95. – № 2. – P. 271-278.
20. Хватов, В. Б. Ускоренный метод определения основных ингибиторов протеиназ в плазме крови человека: метод. рекомендации / В. Б. Хватов, Т. А. Белова / МЗ РСФСР. – М., 1981. – 16 с.
21. Авива, Петри. Наглядная медицинская статистика: пер. с англ. / Петри Авива, Кэролайн Сэбин; под ред. В. П. Леонова. – 2-е изд. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 168 с.
22. Гельман, В. Я. Медицинская информатика: практикум / В. Я. Гельман. – Спб.: Питер, 2001. – 480 с.
23. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2003. – 312 с.

Поступила 24.09.2009 г.
Принята в печать 07.12.2009 г.

© ПЕТУХОВ В.И., РУСЕЦКАЯ М.О., 2009

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГНОЙНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ И ПЛЕВРЫ

ПЕТУХОВ В.И., РУСЕЦКАЯ М.О.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Проанализировано 35 историй болезней пациентов с гнойными заболеваниями лёгких и плевры, находившихся на лечении в отделении торакальной хирургии ВОКБ с июля 2008г по декабрь 2009г. Рассмотрен алгоритм диагностики и лечения больных с гнойными заболеваниями органов дыхания. Указаны основные патологические изменения, встречающиеся у пациентов при лабораторных и инструментальных методах исследований. Проведён анализ возбудителей, вызывающих заболевания данной группы и их чувствительность к антибактериальным препаратам. Оценены возможности клинико-лабораторного обследования больных гнойными заболеваниями лёгких и плевры в специализированном отделении торакальной хирургии, их клиническое и прогностическое значение для оптимизации лечения.

Ключевые слова: *гнойные заболевания лёгких и плевры, диагностика, микрофлора, антибиотикотерапия.*

Abstract. From July, 2008 to December, 2009 35 patients were treated in the department of thoracic surgery of Vitebsk regional hospital. This research was undertaken to determine the role of the algorithm of diagnosing and treatment of patients with purulent respiratory diseases. We showed the main pathological changes revealed in patients by means of laboratory and instrumental investigation methods. Causative agents of the diseases of this group and their sensitivity to antibacterial preparations were analyzed. The potentialities of clinicolaboratory investigation of the patients with purulent diseases of the lungs and pleura in the specialized department of thoracic surgery and their clinical and prognostic value for treatment optimization were also studied.

К гнойным неспецифическим заболеваниям лёгких относят острые одиночные и множественные абсцессы, а также гангрену легких, к хроническим - хронические единичные и множественные абсцессы лёгкого и бронхоэктатическую болезнь. Преимущественной гнойной патологией легких являются острые и хронические абсцессы. В плевральной полости основными гнойными заболеваниями являются острая и хроническая эмпиема.

Адрес для корреспонденции:*210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, тел. +375297146200, e-mail: marinarusetska@mail.ru. – Русецкая М.О.*

Частота гнойных заболеваний лёгких и плевры остается относительно стабильной на протяжении многих десятилетий. Ни появление новых антибиотиков, ни внедрение новых методов диагностики и лечения существенно не повлияли на частоту развития пневмонии и, соответственно, на развитие её осложнений. Количество постпневмонических (метапневмонических) острых абсцессов лёгких колеблется от 2,6 до 11% [1]. Закрытая травма груди сопровождается абсцедированием в 1,5-2% случаев [1]. Примерно такое же число острых инфекционных деструкций лёгких выявлено при огнестрельных ранениях груди 1,5-2,5% [1,2]. Летальность при острых абсцессах лёгких варьирует от 7 до 28%, а при

гангрене достигает 30 и даже 90% [1]. По данным М. И. Кузина [3], среди больных преобладают мужчины в возрасте 30-35 лет. Женщины болеют в 6-7 раз реже, что связано с особенностями производственной деятельности мужчин, более распространённым среди них злоупотреблением алкоголем и курением, ведущим к «бронхиту курящих» и нарушением дренажной функции бронхов. Переход острого гнойного процесса в хронический отмечается у 11-40% больных. При этом длительная утрата трудоспособности возникает в 30-40%, а стойкая – в 10% случаев [1, 3].

Трудность выбора и проведения своевременного хирургического лечения при различных острых и хронических заболеваниях лёгких и плевры обусловлено отсутствием четких критериев перехода их в хроническую форму, тем более, что для большинства гнойных заболеваний легких переход в хроническую форму является обязательным условием последующего адекватного хирургического лечения.

Микробный пейзаж отделяемого секрета при гнойных заболеваниях легких и плевры чрезвычайно разнообразен. С течением времени происходят его изменения. Неизменным, со времен исследований, проведенных в клинике С.И. Спасокукоцкого, при тяжелых формах гнойного поражения легких является наличие в гнойном очаге анаэробной флоры. По данным И.С. Колесникова [2] за период с середины 30-х до начала 70-х годов, частота выделения из мокроты и гноя пневмококков уменьшилась с 50 до 12%, в то время как частота обнаружения стафилококков в этих случаях увеличилась с 22 до 35%, а грамотрицательной микрофлоры – с 10 до 56%. Ведущее место среди возбудителей гнойно-деструктивных поражений лёгких занимает гемолитический стафилококк. В случаях ассоциации микроорганизмов чаще всего встречается сочетание кокковой флоры и дрожжевых грибов опять же со стафилококком.

На современном этапе в структуре флоры, вызывающей гнойные процессы, преобладают грамположительные организмы, чаще стафилококки (60%), в остальных случаях – грамотрицательная флора. Отмечено увеличение роли таких бактерий, как Streptococcus spp., Staphylococcus spp., Enterococcus spp. Рост численности лиц со сниженной иммунологической резистентностью увеличил долю инфекций, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами, в особенности Staphylococcus epidermidis, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis. Среди популяций различных видов стафилококков наблюдается неуклонное увеличение метициллинорезистентных штаммов [4].

Отмечено, что в первую неделю пребывания больных в стационаре путём селекции и контаминации происходит замена «первичной» (случайной) инфекции на госпитальные штаммы, в отношении которых большинство антибактериальных препаратов не активно [4, 5].

При хронических гнойно-воспалительных хирургических заболеваниях по-прежнему преобладающими микроорганизмами остаются стафилококки (70,3%), псевдомонады (8,9%), энтеробактерии (8,9%), ассоциации двух и более микроорганизмов встречаются в 36% случаев, что значительно затрудняет разработку рациональных схем антибиотикотерапии. [4, 6, 7]

По данным Н.В. Путова и Ю.Н. Левашова [2, 6] , большое значение в развитии острых гнойных деструктивных процессов в легких имеет вирусная инфекция, которая выявляется у половины больных, страдающих абсцессом и гангреной легкого. Чаще обнаруживаются вирусы гриппа А, респираторно-синцитиальные вирусы, вирус парагриппа и аденовирусы.

Немаловажную роль играет алкогольная интоксикация, которая спосопособствует развитию аспирационной пневмонии и усугубляет течение уже развившегося гнойного процесса в лёгких.

Обследование больных с гнойными заболеваниями легких и плевры должно быть комплексным. По величине лейкоцитоза и абсолютного содержания лимфоцитов в циркулирующей крови, СОЭ, изменению температуры тела, наличию патогенных микроорганизмов в промывных водах бронхов, крови, содержимом плевральной полости можно судить о наличии синдрома системной воспалительной реакции [8].

Иммунологическая диагностика при острых инфекционных деструкциях лёгких преследует цель выявить основное звено иммунологических нарушений у конкретного больного и возможную точку приложения предлагаемых методов иммунокоррекции [5,9].

Общие Т-лимфоциты (CD 2^+, CD 3^+-клетки) в настоящее время, определяются с помощью моноклональных антител к CD- антигенам (CD 2, CD 3). У взрослых их уровень составляет 55-70%. При заболеваниях инфекционной этиологии характерно снижение CD 3^+- Т-лимфоцитов до 40-50%, которое может сохраняться в периоде реконвалесценции и не требует иммунокоррегирующей терапии. Если же CD 3^+- Т-лимфоцитов в крови ниже 40% или после болезни их содержание в течение месяца не приходит в норму – это расценивается как Т-клеточный иммунодефицит и необходимо проведение иммунокоррекции.

Уровень Т-хелперов и Т-супрессоров определяется с помощью моноклональных антител к CD 4, CD 8 антигенам. В норме CD 4^+- Т-хелперов 36-45%, CD 8^+ - Т-цитотоксических (супрессоров) – 19-28%, соотношение Тх/Тц (иммунорегуляторный индекс, ИРИ) = 1,5-1,8. При рецидивирующих инфекционных заболеваниях этот индекс снижается до 1,2-1,5, за счёт содержания CD 4^+- Т- хелперов (26-32%). При аутоиммунных и аллергических заболеваниях индекс больше 2,0 [5].

Исследование мокроты помогает установить характер патологического процесса в органах дыхания и в ряде случаев определить его этиологию. В состав мокроты могут входить слизь, серозная жидкость, клетки крови и дыхательных путей, элементы распада тканей, кристаллы, микроорганизмы, простейшие [10].

Небольшое количество лейкоцитов имеется в любой мокроте, а большое – при воспалительных и в частности при гнойных процессах. Эритроциты появляются при разрушении ткани лёгкого, при пневмонии, застое в малом круге кровообращения, инфаркте лёгкого. Плоский эпителий попадает в мокроту преимущественно из полости рта и не имеет диагностического значения. Цилиндрический мерцательный эпителий в небольшом количестве присутствует в каждой мокроте, в большом – при поражении дыхательных путей (бронхит, бронхиальная астма). Альвеолярные макрофаги в небольшом количестве имеются в каждой мокроте, их больше при воспалительных заболеваниях, при инфаркте лёгкого, а также при пневмонии. Клетки злокачественных опухолей нередко попадают в мокроту, особенно если опухоль растёт эндобронхиально или распадается [6,10]. Эластические волокна появляются в мокроте при распаде лёгочной ткани: при тубёркулёзе, раке. При гангрене они чаще отсутствуют, т.к. растворяются ферментами анаэробной флоры. Единичные эозинофилы могут встретиться в любой мокроте. В большом количестве они обнаруживаются при бронхиальной астме, эозинофильных инфильтратах, глистных инвазиях лёгких (до 50-90% всех лейкоцитов) [10].

Цель работы – оценить возможности клинико-лабораторного обследования больных гнойными заболеваниями легких в специализированном торакальном отделении, их клиническое и прогностическое значение для оптимизации лечения.

Методы

В период с декабря 2008г. по июль 2009г. на лечении в торакальном отделении ВОКБ с гнойными заболеваниями лёгких и плевры находилось 35 пациентов. По нашим данным, среди лиц, поступающих в стационар, преобладают мужчины (33 мужчины и 2 женщины). Средний возраст – 60±7,8 лет. Среди лиц, поступающих в отделение по поводу нагноительных заболеваний, 65% пациентов старше 60 лет. Так, в 2004 году поступило 8% пациентов старше 60 лет, в 2005 – 11%, в 2006 – 32%, в период с декабря 2008 по июль 2009 г. – 80%, из них у 15% диагностирован рак или туберкулёз.

Наибольшее количество пациентов поступило в зимние и летние месяцы, наименьшее – в весенние и осенние. Возможно, это связано с сопутствующей патологией, резистентностью микроорганизмов к антибактериальным препаратам и иммунодефицитными расстройствами. Длительное течение острых нагноений лёгких с тяжёлыми хроническими

системными заболеваниями приводит к истощению иммунной системы и неблагоприятному течению гнойно-деструктивного процесса в лёгких. Как правило, эти патологические состояния являются осложнением перенесенной пневмонии. Распределение пациентов по нозологическим единицам приведены в таблице 1.

У одного из пациентов была заподозрена пневмония Фридлендера. У 3 пациентов был диагностирован туберкулёз, рак лёгкого у 4.

В стандарт обследования пациентов вошли: ОАК, иммунограмма, цитологическое исследование мокроты, посев мокроты на микрофлору.

Дренирование плевральной полости выполнено 27 пациентам, редренирование – 6, торакотомия – 3, ещё двум пациентам операция была противопоказана в связи с сопутствующей патологией.

Средний срок госпитализации составил 35,7 дней (наибольший – 116, наименьший – 8). За истекший период повторно госпитализировано 3 пациента.

Результаты и обсуждение

До поступления в стационар с момента начала заболевания у большинства пациентов проходило от нескольких дней до полугода. 31 пациент связывал своё заболевание с простудой, 2 – с операцией, 1 – с травмой. 8 пациентов в тяжёлом состоянии госпитализированы в РАО, а затем переведены в отделение, 27 первоначально поступили в отделение.

В анализах крови у всех пациентов отмечен лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ.

При анализе иммунограммы пациентов уровень активных Т-лимфоцитов был снижен у 18, повышен – у 14, оставался в пределах нормы у 3 пациентов. Повышение Т-лимфоцитов общих отмечено у 9 пациентов, понижение – у 24, нормальное количество – у 2. Повышение уровня Т-хелперов не отмечено ни у одного пациента, понижение отмечено у 30, нормальное количество – у 5 пациентов. Уровень Т-супрессоров (цитотоксических) был повышен у 19, понижен – у 12, нормальное количество – у 4. Уровень циркулирующих иммунных комплексов был выше нормы у всех пациентов.

Как правило, такие изменения указывают на подавление Т-клеточного звена иммунной системы.

При цитологическом исследовании мокроты у пациентов обнаружены элементы воспаления, сплошь покрывающие все поля зрения. У 10 пациентов дополнительно найдены макрофаги, у 2 – нейтрофилы и лимфоциты, у 3 – атипичные клетки.

У больных, впервые оказавшихся в стационаре, из мокроты высеяны α-гемолитические стрептококки и стафилококки, а у тех пациентов, которые находились на лечении больше 10 дней – ацинетобактер, клебсиелла, грибы рода Candida и ассоциации двух и более микроорганизмов.

В посевах мокроты на микрофлору у 12 пациентов выделены грибы рода Candida, синегнойная палочка – у 2, ацинетобактер – у 8, клебсиелла – у 4, α-гемолитические стрептококки – у 9, золотистый стафилококк – у 3, кишечная палочка – у 2, роста микроорганизмов не выявлено у 5 больных, рост нескольких видов микроорганизмов отмечен у 8 пациентов. При исследовании содержимого плевральной полости у 3 пациентов выявлена синегнойная палочка, ацинетобактер – у 2, зо-

Таблица 1

Распределение пациентов по нозологическим единицам

К-во пациентов	НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ЕДИНИЦЫ				
	Хроническая эмпиема плевры	Острый абсцесс лёгкого	Хронический абсцесс лёгкого	Абсцедирующая пневмония	Пиопневмоторакс, осумкованный гнойный плеврит
	2	10	4	9	10

лотистый стафилококк – у 1, микрофлора не высеяна у 6 человек. Учитывая чрезвычайное многообразие флоры, участвующей в формировании нагноительных процессов лёгких и плевры, антибактериальную терапию обычно начинают с антибиотиков широкого спектра действия. Наиболее часто вначале используются цефалоспорины III-IV поколения в сочетании со фторхинолонами. Затем лечение антибактериальными препаратами подбирается на основании чувствительности микрофлоры.

При исследовании микрофлоры мокроты на чувствительность к антибиотикам у наших пациентов выявлено, что штаммы синегнойной палочки, клебсиеллы и большая часть штаммов ацинетобактера чувствительны к имипенему и меропенему, устойчивы к цефепиму, ципрофлоксацину и офлоксацину. Некоторые штаммы ацинетобактера были устойчивы к вышеперечисленным антибиотикам. Штаммы золотистого и эпидермального стафилококка были чувствительны к ванкомицину, устойчивы к цефалоспоринам I-III поколений, ципрофлоксацину, клиндамицину. У высеянных штаммов стрептококка обнаружена чувствительность к ципрофлоксацину, цефтриаксону, полусинтетическим защищённым пенициллинам, устойчивость к цефалоспоринам I-III поколений, ципрофлоксацину, азитромицину. Кишечная палочка чувствительна к имипенему, меропенему, амикацину, устойчива к цефалоспоринам I-III поколений, ципрофлоксацину. Таким образом, из вышесказанного следует, что при эмпирическом выборе препаратов следует отдавать предпочтение имипенему, меропенему, ванкомицину и ограничить назначение цефалоспоринов I-III поколений, ципрофлоксацина.

Тактика ведения наших пациентов была следующей. Если больной переводился из другой больницы или отделения, ему назначались прежние препараты до получения результатов бакисследования, а затем антибиотики менялись с учётом чувствительности. Во время пребывания в отделении пациенты, в основном, получали 3 антибактериальных препарата одновременно. За весь период лечения некоторым пациентам меняли до 7 антибиотиков.

Пример 1: больной М., заболел 20.12.08г. остро, повысилась температура тела до 39°С, общая слабость, 02.01.09 появился кашель, боли в грудной клетке, одышка. Лечился в ЦРБ по месту жительства, переведен в клинику 20.01.09г. в РАО в тяжёлом состоянии с диагнозом – множественные абсцессы обоих лёгких, ДН 2.

Из антибиотиков назначен цилапенем 2,0 3 р/сут внутривенно. При исследовании мокроты выявлен золотистый стафилококк, чувствительный к амикацину и ванкомицину. Из промывных вод бронхов выделен ацинетобактер, чувствительный к офлоксацину. Спустя несколько суток ацинетобактер высевался и из мокроты. Назначен офлоксацин. После дренирования абсцесса 15.02.09г. из гнойного содержимого полости был выделен ацинетобактер, чувствительный к ципрофлоксацину. Дальнейшее назначение препаратов происходило с учётом чувствительности микрофлоры. На протяжении всего периода лечения высеваемые штаммы ацинетобактера были чувствительны к разным антибиотикам: ципрофлоксацину, офлоксацину, левофлоксацину, амикацину, ванкомицину, цефепиму, гентамицину, ампициллину, цефалексину, также высевались грибы рода Candida.

Пациент выписан 15.05.09г. в удовлетворительном состоянии. При исследовании мокроты на микрофлору перед выпиской микроорганизмов в диагностическом титре не выявлено.

Пример 2: больной П., заболел в конце сентября 2008г., находился на лечении в ЦРБ, переведен в ВОКБ 8.10.08г. в РАО в тяжёлом состоянии с диагнозом: внегоспитальная полисегментарная пневмония, множественные абсцессы правого лёгкого, эмпиема плевры справа, ДН 2. Сепсис, тяжёлое течение.

В РАО пациент получал цефепим и левофлоксацин. В посеве мокроты на микрофлору и чувствительность к антибиотикам выделен ацинетобактер, чувствительный к имипенему и меропенему. При исследовании гноя выявлены золотистый и эпидермальный стафилококк, чувствительные к амикацину, ван-

комицину, цефотаксиму, ципрофлоксацину и имипенему. Через две недели после поступления пациента в клинику из мокроты высеяна клебсиелла, а ещё через две – синегнойная палочка из мокроты и гнойного отделяемого из плевральной полости, чувствительная к цефепиму, амикацину, цефтазидиму. Весь последующий период лечения смена антибиотиков производилась в соответствии с чувствительностью к препаратам.

Пациент выписан 31.12.08г. в удовлетворительном состоянии. При выписке из стационара микроорганизмов в диагностическом титре в мокроте не выявлено.

При выписке из стационара состояние пациентов расценивалось как удовлетворительное, однако три пациента повторно госпитализированы в отделение спустя 3-4 недели в связи с рецидивом заболевания. Двое пациентов, страдавших эмпиемой плевры, умерли в связи с неуклонным прогрессированием патологического процесса и декомпенсацией сопутствующих заболеваний.

Заключение

Объём клинического и лабораторного обследования пациентов в условиях специализированного торакального отделения является вполне достаточным для установления диагноза нагноительного заболевания легких и плевры, уточнения степени нарушений иммунитета и бактериальных агентов, участвующих в формировании процесса.

В современных условиях при эмпирической терапии нагноительных процессов легких и плевры следует отдавать предпочтение имипенему, меропенему, ванкомицину. Эмпирическая терапия должна быть настолько короткой, насколько быстро можно получить результаты бакисследования посевов от конкретного больного.

Антибактериальная монотерапия не может перекрыть весь спектр микроорганизмов, составляющих микробный пейзаж нагноительных заболеваний легких и плевры.

Лечение нагноительных процессов легких и плевры требует сочетания лекарственной терапии и хирургических пособий, объем, характер и сроки выполнения которых до настоящего времени четко не определены.

Литература

1. Бисенков, Л. Н. Торакальная хирургия / Л. Н. Бисенков. – СПб., 2004. – 626 с.
2. Колесников, И. Н. Хирургия лёгких и плевры / И. Н. Колесников. – М. Ленинград, 1988. – 143 с.
3. Кузин, М. И. Хирургические болезни / М. И. Кузин. – М.: Медицина, 2005. – 136 с.
4. Косинец, А. Н. Инфекция в хирургии / А. Н. Косинец, Ю. В. Стручков. – Витебск, 2004 – 243 с.
5. Новикова, И. А. Современные аспекты иммунодиагностики и иммунокоррекции в гнойной хирургии / И. А. Новикова, В. П. Булавкин. – Витебск, 2001. – 41 с.
6. Путов, Н. В. Болезни органов дыхания / Н. В. Путов, Ю. Н. Левашов. – М.: Медицина, 1989. – 512 с.
7. Страчунский, Л. С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – Смоленск: МАХМАХ, 2007. – 111 с.
8. Козлов В.К., Лебедев В.Ф. Беталейкин: биологическая активность препарата, патогенетическая направленность и клиническая эффективность цитокинотерапии при хирургических инфекциях / В. К. Козлов, В. Ф. Лебедев. – СПб., 2008. – С. 11-14 с.
9. Новиков, Д. К. Иммунодефицитные болезни в хирургии / Д. К. Новиков, Л. Р. Выхристенко, В. В. Янченко. – Витебск, 2006. – С. 9-12 с.
10. Яковлев, С. В. Осложнения пневмонии: абсцесс лёгкого и эмпиема плевры / С. В. Яковлев // Consilium-medicum. – 2006. – № 7.

Поступила 05.10.2009 г.
Принята в печать 07.12.2009 г.

© РОЖКО Ю.И., МАРЧЕНКО Л.Н., 2009

РЕЗУЛЬТАТЫ СКАНИРУЮЩЕЙ ЛАЗЕРНОЙ ПОЛЯРИМЕТРИИ СЛОЯ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН ПЕРИПАПИЛЛЯРНОЙ СЕТЧАТКИ ПРИ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ

РОЖКО Ю.И.*, МАРЧЕНКО Л.Н.**

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», УО «Белорусский государственный медицинский университет»***

Резюме. При открытоугольной глаукоме методом сканирующей лазерной поляриметрии определены толщина слоя нервных волокон перипапиллярной сетчатки и расчетные показатели. Установлены корреляционные связи полученных результатов со стадией глаукомы, внутриглазным давлением, центральной толщиной роговицы, данными компьютерной периметрии и биохимическими показателями.

Ключевые слова: *сканирующая лазерная поляриметрия, глаукома, слой нервных волокон сетчатки.*

Abstract. The results of determination of nerve fiber layer thickness of peripapillary retina in patients with primary open-angle glaucoma by scanning laser polarimetry method are presented. The correlations of the obtained results with glaucoma stage, intraocular pressure, central corneal thickness, neuroretinal layer, findings of computer perimetry and biochemical indices were determined.

Сообщение об атрофии слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) при глаукоме впервые было опубликовано в 1972 году Hoyt and Newman [1]. Начиная с этого раннего исследования, дефекты СНВС изучаются экстенсивно, поскольку они являются чувствительным индикатором глаукомного повреждения.

Сканирующая лазерная поляриметрия (СЛП) позволяет оценивать значения средней толщины СНВС в пределах расчетной окружности. Проводится сравнение параметров пациента с нормативной базой результатов обследования здоровых лиц. До настоящего времени окончательно не установлены возможности СЛП в диагностике первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), что способствует продолжению дискуссии по этому вопросу.

Адрес для корреспонденции: *246040, г. Гомель, ул. Ильича, 290, ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ». – Рожко Ю.И.*

Цель исследования – определение толщины слоя нервных волокон сетчатки и расчетных показателей, полученных методом сканирующей лазерной поляриметрии, и выявление их корреляционных связей с основными морфофункциональными характеристиками зрительного анализатора и показателями липидо- и гемостазиограмм у пациентов с различными стадиями первичной открытоугольной глаукомы.

Методы

В ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» в течение 2008–2009 гг. обследовано 248 больных (457 глаз) в возрасте от 38 до 86 лет с ПОУГ и с подозрением на заболевание, из них 132 женщины (53,2%) и 116 мужчин (46,8%).

Согласно дизайну исследования, в него не вошли пациенты со следующей патологией: дистрофиями роговицы, псевдоэксфолиативным синдромом и псевдоэксфолиативной

глаукомой, окклюзией ретинальных сосудов и оптиконейропатиями неглаукомного генеза.

Контрольную группу составили 25 добровольцев – сотрудников ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» (50 глаз), сопоставимых по полу и возрасту, клинической рефракцией не более ±4,0 дптр, с нормальными полями зрения, без офтальмологического и семейного анамнеза по глаукоме и патологии внутриглазного давления (ВГД).

Пациентам проводилось обследование по разработанному протоколу. Оптическое когерентное исследование роговицы – на приборе Visante OCT-1000 (Zeiss). Тонометрия по Маклакову; бесконтактная тонометрия – на пневмотонометре NT-2000, Nidek. Ультразвуковая биометрия – на OTI-scan US-330. Автоматическая статическая периметрия – на периметре Humphrey Field Analyser-740i Zeiss. Эндотелиальная биомикроскопия роговицы – на эндотелиальном микроскопе TOMEY, EM-2000, NIDEK. Оптическая когерентная томография (ОКТ) заднего отрезка глаза – на Stratus OCT-3000 (Carl Zeiss). Цветное дуплексное сканирование с цветным допплеровским картированием орбитальных, церебральных и внечерепных ветвей каротидных артерий с определением пиковых систолических скоростей кровотока (ССК) – на аппарате Voluson 730 Expert (General Electric). Биохимический анализ крови выполнялся на анализаторе ARCHITECT C 8000, «ABBOTT» с использованием реагентов Axis-Shield Diagnostics. Гемостазиограмма определялась на автоматизированном коагулометре ACL 7000, «Instrumentation Laboratory» с применением реактивов Laboratory SpA.

Кроме того, выполняли сканирующую лазерную поляриметрию на приборе GDx VCC (Carl Zeiss). Определяли 5 параметров для каждого глаза:

1. Среднюю толщину СНВС в пояске ТВННТ (Темпоральный – Верхний – Назальный – Нижний – Темпоральный) вокруг диска зрительного нерва.

2. Среднюю толщину СНВС в верхнем секторе (ТВННТ верх) по дуге 120°.

3. Среднюю толщину СНВС в нижнем секторе (ТВННТ низ) величиной 120°.

4. Стандартное отклонение показателей ТВННТ от двугорбой кривой нормальных значений (ТВННТ СО).

5. Индекс нервных волокон (ИНВ) – глобальный расчетный индекс.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 8.0». Полученные данные проверялись на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова, сравнительный анализ выполнялся с применением критерия Манна-Уитни, корреляционный анализ – с использованием статистики Кендалла. Различие расценивалось как статистически значимое при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

В настоящее время достаточно много внимания уделяется тому, как диагностировать глаукому уже на ранних стадиях ее развития, очень важно идентифицировать разницу между вариантами нормы и реально положительными результатами. На схемах толщины СНВС нами зафиксированы локальные дефекты, асимметрия верхнего и нижнего квадрантов, асимметрия правого и левого глаза и отсутствие типичного распределения нервных волокон у всех пациентов с III и IV стадией глаукомы. При I и II стадиях ПОУГ наблюдались локальные дефекты и линейные диффузные потери СНВС. В глазах контрольной группы данные изменения не диагностированы.

Схематическое сравнение толщины СНВС пациента со значениями, полученными из нормативной базы данных, проводилось на карте девиации. Маленькие цветные квадратики на ней демонстрировали степень отклонения от нормы для каждого показателя и для наглядности накладывались на черно-белое изображение глазного дна. Цветовой код соответствовал статистическим значениям отклонения от нормы.

В глазах контрольной группы получены следующие измерения и расчетные показатели: средняя толщина СНВС в пояске ТВННТ – 64,17±3,31 мкм, ТВННТ верх – 74,01±3,22 мкм,

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Группа обследованных, M±σ					
	I стадия ПОУГ	II стадия ПОУГ	III стадия ПОУГ	IV стадия ПОУГ	подозрение на глаукому	контрольная
Возраст, лет	64,32±10,97	69,41±10,42*	70,45±8,92*	72,90±9,29*	58,40±9,02*	62,31±8,48
Острота зрения с коррекцией, ед	0,70±0,25*	0,64±0,24*	0,34±0,24*	0-1/ ∞ p.l.c.*	0,76±0,25	0,77±0,25
ПЗ, верхне-назальный, дБ	334,80±63,84	260,73±86,63*	95,64±56,13*	н/д	341,49±60,19	345,87±47,53
ПЗ, нижне-назальный, дБ	336,68±59,80	267,91±83,80*	111,52±62,12*	н/д	349,20±58,46	347,21±56,71
ПЗ, верхне-темпоральный, дБ	337,88±61,90	300,95±55,85*	122,61±62,61*	н/д	349,57±59,14	361,57±56,83
ПЗ, нижне-темпоральный, дБ	355,94±41,81	299,60±64,71*	123,42±67,57*	н/д	352,62±55,77	360,67±52,45
ВГД тонометрическое, мм рт.ст.	23,18±3,08	23,39±3,97	23,16±4,53	25,99±6,44*	22,86±2,40	22,76±2,18
Длина переднезадней оси глаза, мм	23,40±1,84	23,41±1,99	23,27±1,43	22,99±1,45	23,28±1,41	23,39±1,14

Примечание: н/д – недостаточно данных, *– $p<0,05$.

ТВННТ низ – 75,39±3,15 мкм, ТВННТ СО – 24,91±0,95, индекс нервных волокон – 5,52±3,07.

Установлены статистически значимые связи всех показателей СЛП со стадией глаукомы. Связь была обратной с толщиной СНВС в пояске ТВННТ (τ=-0,195, p=0,001), в верхнем (τ=-0,303, $p<0,001$) и нижнем секторе ТВННТ (τ=-0,242, $p<0,001$), стандартным отклонением ТВННТ (τ=-0,407, $p<0,001$). Расчетный ИНВ имел прямую связь умеренной степени (τ=0,352, $p<0,001$).

При I стадии глаукомы СНВС был в среднем меньше на 6,59% в сравнении с глазами контрольной группы, при II стадии заболевания – на 12,23%, при III – на 23,09% и при IV стадии ПОУГ – на 28,74%. Определена статистическая значимость изменений толщины СНВС в пояске ТВННТ, в верхнем и нижнем секторе ТВННТ, стандартного отклонения ТВННТ, расчетного ИНВ, а также данных общей светочувствительности сетчатки и по квадрантам (табл. 2).

В глазах с начальной стадией глаукомы истончение СНВС не было значимым в сравнении с глазами контрольной группы. На уровне тенденции статистической значимости определялся дефект слоя нервных волокон в нижнем секторе и изменение стандартного отклонения показателей ТВННТ от двугорбой кривой нормальных значений. Обращала на себя внимание значимость повышения расчетного ИНВ (p=0,01), который оказался наиболее чувствительным в диагностике I стадии ПОУГ. Известно, что ИНВ не является показателем тяжести или прогрессирования заболевания, он демонстрирует вероятность наличия глаукомы на основании сканограммы глазного дна пациента [2].

При II и более продвинутых стадиях глаукомы все показатели, полученные с помощью GDx, изменились статистически значимо.

Считается, что новые технологии могут обеспечить диагностику примерно в 65% случаев до того, как симптомы заболевания станут очевидны. Для тех же 35%, которые останутся

Таблица 2

Уровень статистической значимости изменений результатов лазерной поляриметрии и периметрии при глаукоме в сравнении с глазами контрольной группы

Показатель	Группа обследованных							
	I стадия ПОУГ		II стадия ПОУГ		III стадия ПОУГ		IV стадия ПОУГ	
	Z	p	Z	p	Z	p	Z	p
ТВННТ	1,53	0,124	2,62	0,009	2,33	0,020	2,20	0,027
ТВННТ верх	1,34	0,178	3,37	0,001	2,70	0,007	3,18	0,001
ТВННТ низ	1,90	0,052	3,08	0,002	2,87	0,004	2,33	0,020
ТВННТ СО	1,87	0,062	4,00	<0,001	4,83	<0,001	2,87	0,004
ИНВ	-2,48	0,013	-4,01	<0,001	-2,73	<0,001	-3,32	0,001
ПЗ, верхненазальный	1,89	0,054	6,00	<0,001	7,99	<0,001	5,76	<0,001
ПЗ, нижненазальный	1,13	0,255	5,79	<0,001	7,89	<0,001	5,88	<0,001
ПЗ, верхнетемпоральный	0,12	0,902	5,00	<0,001	7,73	<0,001	5,95	<0,001
ПЗ, нижнетемпоральный	0,37	0,707	5,04	<0,001	7,89	<0,001	5,86	<0,001
ПЗ, общая светочувствительность	0,98	0,325	6,35	<0,001	8,04	<0,001	5,97	<0,001

не диагностированными, полученные данные исследований станут эталоном и с ним будут сравниваться индивидуальные изменения в случае начала и прогрессии ПОУГ [3].

Во многих исследованиях показано, что нормальная толщина СНВС очень вариабельна, что может быть связано с большим различием числа аксонов зрительного нерва. Помимо этого, возраст, раса, диаметр диска, отражение, расстояние места измерения до диска зрительного нерва и ретинохориоидальная атрофия также влияют на толщину СНВС [2–6]. Нормальный СНВС становится тоньше с возрастом. Отмечается ежегодная потеря 5 100-5 600 ретинальных ганглиозных клеток, и толщина СНВС уменьшается на 0,64% каждый год при старении [1]. Следовательно, эти факторы должны учитываться при диагностике глаукомы с помощью GDx и при наблюдении за больными. Ранний диагноз – ключ к лечению и предотвращению заболевания. Предыдущие исследования показали, что потери СНВС предшествуют повреждению поля зрения за 5–6 лет [4, 7, 8]. Глаукома может быть определена рано при измерении СНВС. Следует отметить, однако, что научные публикации по данной проблеме имеют особенность мононаправленного изучения отдельных патологических изменений без исследования корреляционных связей между различными клиническими проявлениями ПОУГ. Такие односторонние исследования заболевания с мультифакториальным характером этиопатогенеза суживают результативность получаемых выводов.

Представляли интерес связи результатов СЛП с основными морфофункциональными характеристиками зрительного анализатора и биохимическими показателями у больных ПОУГ (рис. 1).

Так, при I стадии установлена корреляция толщины СНВС в пояске ТВННТ с истинным ВГД (τ=-0,231, p=0,039), с плотностью эндотелиальных клеток роговицы (τ=-0,233, p=0,053) и процентным представительством квадрангулярного эндотелия (τ=0,215, p=0,074). ТВННТ в нижнем секторе имел обратную значимую связь с ВГД (τ=-0,250, p=0,025). Индекс нервных волокон был связан с ВГД на уровне тенденции статистической значимости (τ=0,185, p=0,098) и имел значимую обратную связь умеренной степени с тромбиновым временем (τ=-0,386, p=0,045).

При развитой стадии глаукомы установлены обратные связи СНВС в пояске ТВННТ с тонометрическим ВГД (τ=-0,253, p=0,036), центральной толщиной роговицы (ЦТР) (τ=0,265, p=0,058) и содержанием холестери-

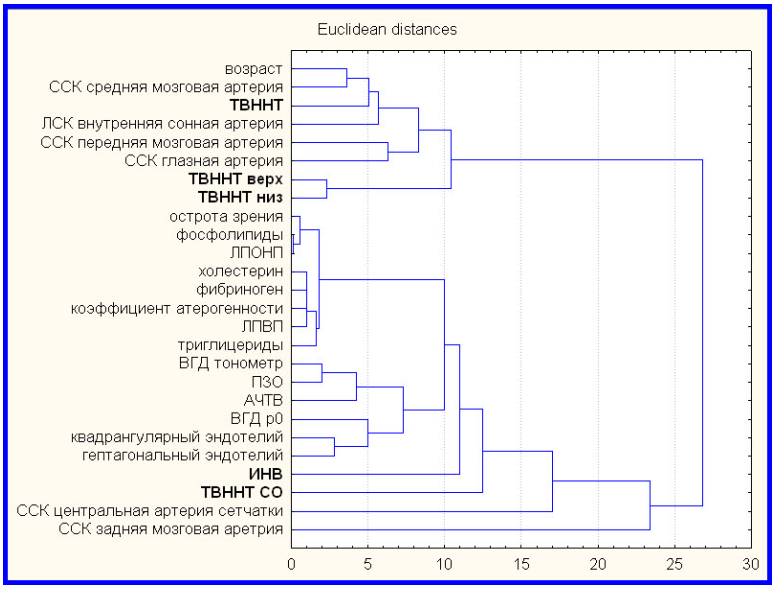

Рис. 1. Связи результатов сканирующей лазерной поляриметрии с основными морфофункциональными характеристиками зрительного анализатора и биохимическими показателями при глаукоме (кластерный анализ).

на в сыворотке крови (τ=-0,291, p=0,092). Толщина СНВС в нижнем секторе коррелировала с уровнем фосфолипидов (τ=0,327, p=0,058), а толщина СНВС в верхнем секторе была обратно связана с коэффициентом атерогенности (τ=-0,289, p=0,094), однако связи не достигли статистической значимости. На уровне тенденции статистической значимости отмечена связь ТВННТ СО с содержанием фосфолипидов (τ=0,332, p=0,054) и международным нормализованным отношением (τ=0,738, p=0,071).

При далеко зашедшей стадии ПОУГ отмечена обратная связь СНВС в верхнем секторе с ВГД (τ=-0,390, p=0,064), содержанием триглицеридов (τ=-0,524, p=0,099), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) (τ= -0,524, p=0,099) и прямая связь с уровнем фибриногена (τ=0,600, p=0,091).

При терминальной стадии глаукомы толщина СНВС в пояске ТВННТ обратно связана с центральной толщиной роговицы (τ=-1,00, p=0,042). Установлена корреляция ЦТР с толщиной СНВС в верхнем (τ=-0,931, p=0,009) и нижнем секторе (τ=-0,645, p=0,069). Толщина СНВС в секторах связана с содержанием холестерина, триглицеридов, ЛПОНП, фибриногена и коэффициентом атерогенности, были зафиксированы высокие корреляционные коэффициенты (τ=0,913).

При более толстой роговице и высокой линейной скорости кровотока во внутренней сонной артерии документирован более сохранный слой нервных волокон (рис. 2).

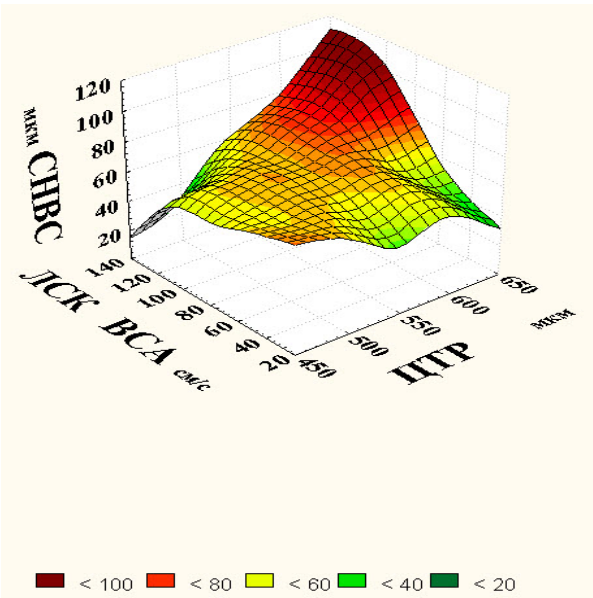

Рис. 2. Связь средней толщины СНВС с центральной толщиной роговицы и линейной скоростью кровотока во внутренней сонной артерии.

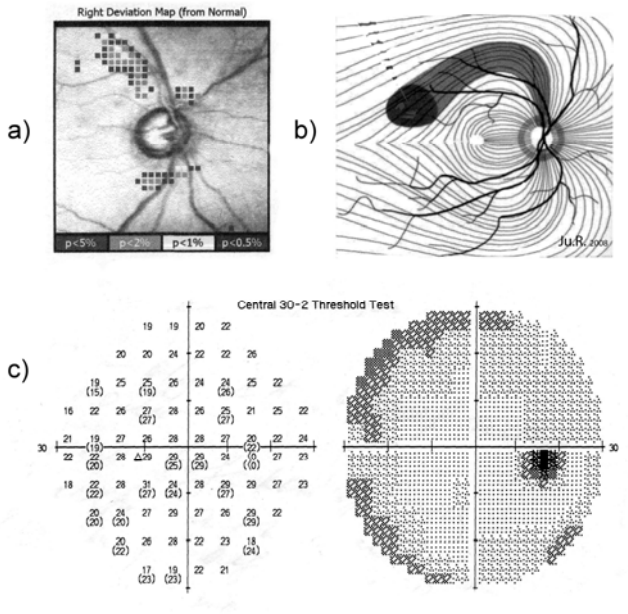

Рис. 3. Карта девиации (a). Схематическое изображение хода пораженных нервных волокон в виде пучка (b). Соответствующие выпадения центрального поля зрения (c).

Установлена прямая связь СНВС с ССК в передней и средней мозговой, глазной артериях, а также в центральной артерии сетчатки.

При сопоставлении диагностической ценности СЛП и периметрии нами выявлена высокая корреляция результатов, полученных на GDx–картах девиации, с данными стандартной автоматической периметрии (рис. 3). Проведенный анализ данных показал, что при диагностике у больных с начальной стадией заболевания более высокой чувствительностью обладал метод СЛП. Ожидаемой была корреляция СНВС со светочувствительностью сетчатки при II и III стадии глаукомы (p=0,024).

Представляло интерес сопоставление результатов исследования двумя методами: СЛП и ОКТ. Наши исследования свидетельствовали о высокой корреляции результирующих значений средней толщины СНВС, максимальной толщины СНВС в верхнем и нижнем квадрантах. Развернутые графики толщины слоя нервных волокон при сканировании по окружности двумя методами показаны на рисунке 4. Эти данные проецировались на «двугорбое» изображение полосы нормы для СЛП. Один изгиб соответствовал зоне более толстого пучка СНВС выше диска зрительного нерва, второй – ниже диска. В этих графиках сопоставления для правого и левого глаза лучше визуализировалась асимметрия. При проведении СЛП и ОКТ регистрировали различия между правым и левым глазом по толщине СНВС, а также по форме и позиции ТВННТ. В рассматриваемом примере определялась отчетливая асимметрия показателей парных глаз, особенно в нижних секторах.

При I–III стадии глаукомы установлена значимая прямая взаимосвязь СНВС с анатомо-топографическим статусом нейроретинального пояска и обратная корреляция с размерами экскавации диска (p<0,001). При IV стадии ПОУГ эти связь нивелировались (p=0,091).

Таким образом, с помощью сканирующей лазерной поляриметрии, которую по легкости и информативности можно приравнять к скрининговому методу исследования, установлены значимые изменения толщины СНВС при II–IV стадии глаукомы.

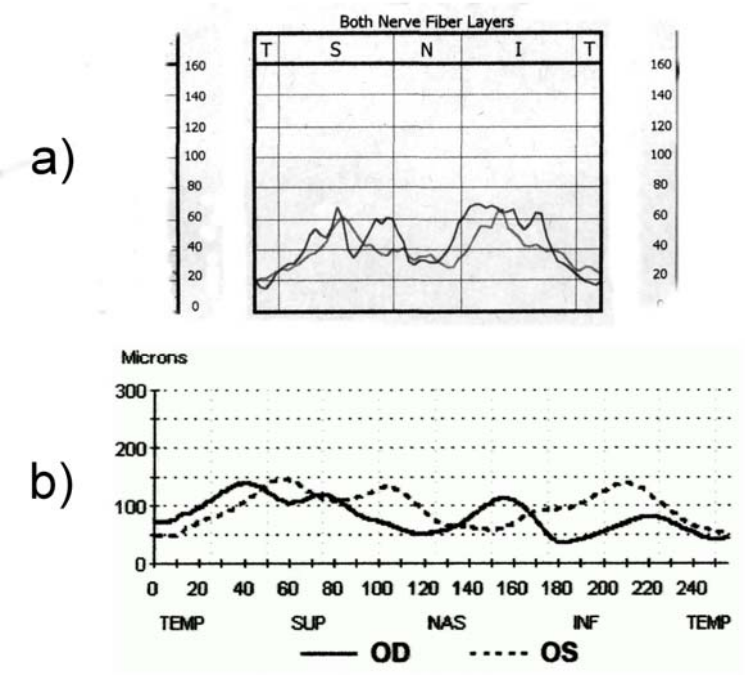

Рис. 4. Графики толщины СНВС при глаукоме, метод СЛП (a) и метод ОКТ (b) (пациент С., 56 лет).

Заключение

1. В глазах с начальной стадией ПОУГ установлено истончение слоя ретинальных нервных волокон перипапиллярной области в нижнем секторе на уровне тенденции статистической значимости (p=0,05). Более информативным в диагностике I стадии глаукомы был индекс нервных волокон.

2. Метод сканирующей лазерной поляриметрии чувствительно определял изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки и представлял надежные доказательства для диагностики глаукомы, поскольку имелось значимое различие между параметрами СНВС в контрольной группе и при ПОУГ II–IV стадии.

3. Установлена обратная связь СНВС с уровнем внутриглазного давления при I–III стадии глаукомы: чем ниже ВГД, тем более сохранен слой нервных волокон. В глазах с II и IV стадией толщина СНВС связана с центральной толщиной роговицы, причем при терминальной стадии заболевания корреляционный коэффициент был максимальным. Данные СЛП взаимосвязаны с биохимическими показателями.

4. Сопоставление воспроизводимых результатов исследования СЛП и ОКТ свидетельствовало о высокой корреляции результирующих значений средней толщины СНВС и максимальной его толщины в верхнем и нижнем сегментах. В сравнении с автоматической периметрией СЛП имела ряд преимуществ, главным из которых являлась ее способность объективно оценивать, документировать и наблюдать в динамике структурные изменения СНВС, возникающие задолго до функциональных отклонений.

Литература

1. Retinal nerve fiber layer measures in high- and normal-tension glaucoma / E. Konstantakopoulou [et al.] // Optom. Vis. Sci. – 2008. – Vol. 85. – N 7. – P. 538-542.
2. Марченко, Л.Н. Морфометрические параметры перипапиллярной сетчатки при глаукоме по данным сканирующей лазерной поляриметрии / Л.Н. Марченко, Ю.И. Рожко, Н.А. Ребенок // Рецепт. – 2009. – № 2. – С. 98-103.
3. Larkin, H. Reproducibility of retinal nerve fiber thickness measurements in normal and glaucomatous eye / H. Larkin // Eurotimes. – 2008. – Vol. 13. – P. 25.
4. Retinal nerve fiber layer thickness measurement with the new GDx Access / M. Shirakashi [et al.] // Journal of the Eye. – 2003. – Vol. 20. – P. 407-409.
5. Essock, E.A. Analysis of GDx-VCC polarimetry data by Wavelet-Fourier analysis across glaucoma stages / E.A. Essock, Y. Zheng, P. Gunvant // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2005. – Vol. 46. – P. 2838-2847.
6. Hee, M. Optical coherence tomography of the human retina / M. Hee, C. Puliafito // Arch. Ophthalmol. – 1995. – Vol. 113. – P. 325-332.
7. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography / F.A. Medeiros F.A. [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 139. – P. 44-55.
8. Tannenbaum, D.P. Variable corneal compensation improves discrimination between normal and glaucomatous eyes with the scanning laser polarimeter / D.P. Tannenbaum // Ophthalmology. – 2004. – Vol. 111. – P. 259-264.

Поступила 05.11.2009 г.
Принята в печать 07.12.2009 г.

© ПРИСТУПА В.В., КОРОЛЬКОВА Н.К., 2009

ДОППЛЕРОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВОТОКА В ГЛАЗНИЧНОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ОПТИЧЕСКИМИ НЕЙРОПАТИЯМИ

ПРИСТУПА В.В., КОРОЛЬКОВА Н.К.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Методом транскраниальной допплерографии исследован кровоток в глазничной артерии у пациентов с монолатеральными острыми оптическими нейропатиями. Обследовано 163 пациента, из них с невритом зрительного нерва (НЗН) – 39, ретробульбарным невритом (РБН) – 54, передней ишемической оптической нейропатией (ПИОН) – 61, задней ишемической оптической нейропатией (ЗИОН) – 9. В качестве контроля использованы данные обследования парных здоровых глаз. В острый период заболевания выявлено достоверное повышение максимальной систолической скорости кровотока (МССК) в группе НЗН до 54,1±13,8 см/с, в группе РБН до 51,7±9,6 см/с, а также достоверное повышение относительных показателей кровотока (индекс резистентности, пульсовой индекс и систолодиастолическое соотношение). После лечения зарегистрировано достоверное снижение МССК в группе НЗН до 45,4±12,1 см/с, в группе РБН до 42,9±6,9 см/с, а также достоверное снижение относительных индексов. В результате исследования установлено, что параметры кровотока в глазничной артерии отражают патогенетические особенности воспалительных нейропатий и обладают высокой информативностью для дифференциальной диагностики острых оптических нейропатий.

Ключевые слова: *ультразвуковая допплерография, глазничная артерия, неврит зрительного нерва, ретробульбарный неврит, передняя и задняя ишемическая оптические нейропатии.*

Abstract. Blood flow velocity in ophthalmic artery was investigated by Doppler ultrasound in 163 patients with unilateral acute optic neuropathies. 39 patients out of them suffered from optic neuritis (ON), 54 – retrobulbar neuritis (RBN), 61 – anterior ischemic optic neuropathy, 9 – posterior ischemic optic neuropathy. The values obtained from unaffected orbits were used as control ones. In the acute phase of the disease peak systolic velocity (PSV) in ON patients was significantly increased up to 54,1±13,8 cm/s and PSV in RBN patients was up to 51,7±9,6 cm/s. Indices of peripheral vascular resistance such as Gosling Index (PI), Pourcelot Index (RI) and S/D ratio in these groups were increased as well. After treatment the PSV and the mentioned above indices in ON and RBN patients were significantly decreased. Parameters of blood flow velocity in ophthalmic artery were shown to possess diagnostic significance for differential diagnosis of acute optic neuropathies.

В изучении природы ишемических поражений органа зрения большое внимание уделяется исследованию кровотока в магистральных сосудах головы и шеи. Допплерографические методы исследования применяются для оценки кровотока в сосудах глаза при глаукоме [1], опухолях глаза и орбиты [2], тромбозе центральной вены сетчатки [3], хориоретинальных дистрофиях, диабетической ретинопатии [4]. Совместное использование УЗИ и допплеровского картирования имеет высокую диагностическую ценность, однако конкретные показания к его применению все же определены не в полной мере.

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, тел. 242240. – Приступа В.В.*

Вопросы допплерографической диагностики острых оптических нейропатий разработаны недостаточно. Имеются лишь немногочисленные сообщения о применении ультразвуковой допплерографии при ишемических [5] и воспалительных [6, 7, 8] поражениях зрительного нерва и использовании допплерографических критериев для диагностики острых оптических нейропатий [9, 10]. В литературе отсутствует систематизированное описание допплерографических симптомов острых нейропатий. Данные об изменениях параметров орбитального кровотока противоречивы, что не позволяет использовать их в качестве диагностических критериев.

Цель исследования – определить диагностическую ценность параметров кровотока в глазничной артерии при острых оптических нейропатиях.

Методы

На базе офтальмологических отделений (взрослого и детского) Витебской областной клинической больницы обследовано 163 пациента (163 глаза) с острыми оптическими нейропатиями в возрасте от 12 до 83 лет. Основные клинические группы составили: пациенты с невритом зрительного нерва (НЗН) – 39 больных (39 глаз), с ретробульбарным неврит (РБН) – 54 больных (54 глаза), с передней ишемической оптической нейропатией (ПИОН) – 61 больной (61глаз), с задней ишемической оптической нейропатией (ЗИОН) – 9 больных (9 глаз). Учитывая вариабельность показателей кровотока в популяции, а также зависимость результатов допплерографии от особенностей общей гемодинамики у каждого конкретного пациента в качестве контроля нами были приняты показатели, полученные у тех же больных на здоровом парном глазу. Количество наблюдений в группах контроля соответствовало количеству пациентов в группе. Пациенты с двухсторонним поражением из исследования исключались. Данные о распределении пациентов по полу, возрасту и сопутствующей патологии представлены в таблице 1.

Оценка кровотока в глазничной артерии (ГА) проводилась методом транскраниальной ультразвуковой допплерографии, которая выполнялась на приборе TCD Rimed (Израиль) в режиме А-сканирования ультразвуковым датчиком импульсного излучения 2 МГц. За основу была принята методика, описанная Rojanapongpun P. [11].

Допплерографию выполняли в первые сутки от поступления пациентов в стационар. Последующие обследования выполняли в срок от 7 до 14 дней по завершении курса терапии. ГА лоцировалась начиная с расстояния 65 мм до – 40 мм, с шагом локации 5 мм. Проводили сравнительную оценку показателей кровотока с обеих сторон. Оценивали следующие показатели: максимальную систолическую скорость кровотока (МССК), конечную диасто-

Таблица 1

Характеристика пациентов по полу, возрасту и сопутствующей патологии

Клинический признак	НЗН n = 39	ПИОН n = 61	РБН n = 54	ЗИОН n = 9
Мужчин, n (%)	16 (41)	28 (45,9)	19 (35,2)	6
Женщин, n (%)	23 (59)	33 (54,1)	35 (64,8)	3
Возраст (M± σ)	32,7±13,5	62,9±10,1	35,4±10,9	61,8±5,6
Мужчины (M±σ)	34,1±13,9	61,3±10,8	34,2±9,8	59,7±13,8
Женщины (M± σ)	32,4±14,1	64,6±9,9	36,1±10,7	66,2±15,3
Установленный диагноз рассеянного склероза, n (%)	2 (5,1)	-	13 (24,1)	-
Подозрение на рассеянный склероз с последующей верификацией, n (%)	-	-	8 (14,8)	-
Артериальная гипертензия, n (%)	2 (5,1)	49 (80,3)	3 (5,5)	7

лическую скорость кровотока (КДСК), индекс резистентности (ИР), пульсовой индекс (ПИ) и систолодиастолическое соотношение (СДС). Снятие (учет) показателей проводили с «замороженных» спектров кровотока. Для получения качественных спектров кровотока строго соблюдали следующие условия:

- Аппаратные установки при локации с обеих сторон были идентичны;
- Локацию осуществляли с симметричных участков орбит;
- Формирование спектров осуществляли при высокой скорости развертки;
- Локацию осуществляли в достаточном диапазоне частот;
- Добивались максимального звучания спектра;
- Добивались получения максимально яркого и многоцветного спектра.

Статистическая обработка данных проведена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к исследованиям в области медицины с использованием электронных пакетов анализа «Excel» и «Statistic». На основании нормального распределения переменных в выборке для статистического анализа применяли t-критерий Стьюдента. Различие считали достоверным при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ показателей кровотока в ГА в острый период заболевания выявил выраженную асимметрию между МССК со стороны больного и здорового глаза в группах пациентов с НЗН и РБН (рисунок 1). Различия показателей между парными глазами были достоверными не только статистически, но и допплерографически, т.е. статистически достоверные различия между МССК парных глаз подтверждались статистически достоверными различиями относительных индексов: ИР, ПИ и СДС. Различий между КДСК парных глаз не отмечалось ни в одной из исследуемых групп.

Поскольку различия МССК и всех трех индексов между больной и здоровой стороной отмечались на глубине локации в 50 мм, 55 мм, 60 мм и 65 мм, все показатели кровотока, полученные на данных глубинах во всех 4 группах пациентов, были приведены к средней величине (таблица 2). Данные обследования были разбиты на две части. В первой части таблицы сгруппированы данные, полученные в острую фазу заболевания. Во второй части представлены результаты, полученные у тех же пациентов после курса лечения.

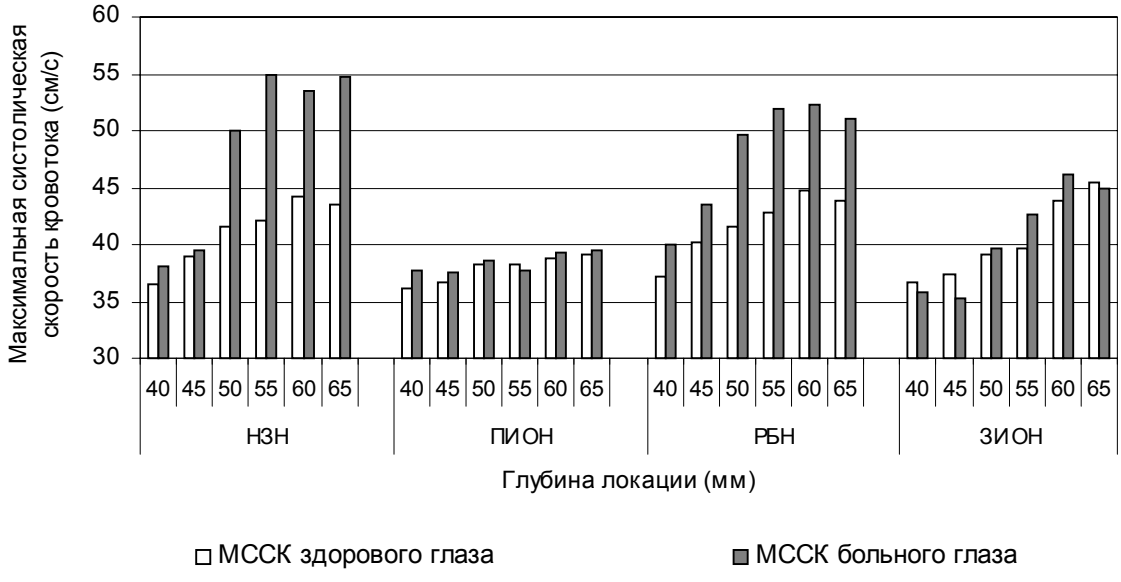

Рис. 1. Показатели МССК в глазничной артерии у пациентов с острыми оптическими нейропатиями в острый период заболевания в зависимости от глубины локации.

Таблица 2

Показатели кровотока в глазничной артерии (M±σ)

Группы (n – количество глаз)	МССК (см/с)	КДСК (см/с)	ИР	ПИ	СДС
Острый период заболевания					
1. Контроль НЗН (n=39)	43,2±8,3	14,6±2,9	0,66±0,04	0,98±0,06	3±0,26
2. Больные НЗН (n=39)	54,1±13,8	15,2±3,9	0,72±0,05	1,1±0,14	3,6±0,88
p_{1-2}	*<0.001*	-	*<0.001*	*<0.001*	*<0.001*
3. Контроль ПИОН (n=61)	38,9±5,4	12,1±1,5	0,69±0,02	1,07±0,1	3,2±0,21
4. Больные ПИОН (n=61)	38,9±5,6	12,2±1,8	0,68±0,02	1,06±0,09	3,2±0,22
5. Контроль РБН (n=54)	43,6±7,5	14,4±2,1	0,67±0,04	0,99±0,09	3±0,31
6. Больные РБН (n=54)	51,7±9,6	14,3±2,2	0,72±0,04	1,11±0,13	3,7±0,59
p_{5-6}	*<0.001*	-	*<0.001*	*<0.001*	*<0.001*
7. Контроль ЗИОН (n=9)	40,6±9,9	12,6±2,3	0,68±0,09	1,03±0,17	3,3±0,56
8. Больные ЗИОН (n=9)	41,2±10,1	12,7±2,3	0,68±0,07	1,04±0,15	3,3±0,59
После лечения					
9. Контроль НЗН (n=39)	43,4±9,3	14,7±2,9	0,66±0,03	0,99±0,06	2,9±0,28
10. Больные НЗН (n=39)	45,4±12,1	14,7±3,2	0,67±0,04	1,01±0,09	3,1±0,42
p_{9-10}	-	-	*<0,05*	*<0,05*	*<0,05*
p_{2-10}	*<0.001*	-	*<0.001*	*<0.001*	*<0.001*
11. Контроль ПИОН (n=61)	39,8±7	12,9±2,2	0,67±0,03	1,02±0,06	3,1±0,25
p_{3-11}	-	-	*<0,05*	*<0,005*	*<0,05*
12. Больные ПИОН (n=61)	39,6±6,4	13±2,1	0,67±0,03	1,01±0,06	3,1±0,26
p_{4-12}	-	-	*<0,05*	*<0,005*	*<0,05*
13. Контроль РБН (n=54)	43,1±7,9	14,8±2,6	0,65±0,03	0,97±0,07	2,9±0,27
p_{5-13}	-	-	*<0,05*	*<0,05*	*<0,05*
14. Больные РБН (n=54)	42,9±6,9	14,6±2,4	0,65±0,03	0,97±0,06	2,9±0,24
p_{6-14}	*<0.001*	-	*<0.001*	*<0.001*	*<0.001*
15. Контроль ЗИОН (n=9)	40,1±8,3	12,3±1,5	0,69±0,06	1,06±0,13	3,3±0,57
16. Больные ЗИОН (n=9)	41,2±9,1	12,9±2,2	0,68±0,06	1,03±0,13	3,2±0,52

В острый период заболевания в группе НЗН на стороне поражения зарегистрировано достоверное повышение МССК до 54,1±13,8 см/с по сравнению с МССК здорового глаза (43,2±8,3 см/с). В группе РБН на стороне поражения также зарегистрировано достоверное повышение МССК до 51,7±9,6 см/с по сравнению с МССК здорового глаза (43,6±7,5 см/с). Достоверное повышение относительных показателей кровотока (ИР, ПИ и СДС) у пациентов с НЗН и РБН свидетельствовало об объективном приросте МССК по ГА со стороны больного глаза в острый период заболевания. В группах ПИОН и ЗИОН в острый период заболевания не обнаружено достоверных различий между показателями кровотока со стороны больного и здорового глаза. Относительно более низкие показатели МССК объясняются тем, что пациенты этих групп имели более старший возраст. Однако в целом средние величины МССК на здоровой стороне у пациентов всех 4 групп соответствовали среднестатистическим показателям у здоровых лиц соответствующих возрастных групп.

После курса соответствующей терапии у пациентов с НЗН и РБН на стороне поражения произошло значительное и статистически достоверное снижение МССК до 45,4±12,1 см/с и 42,9±6,9 см/с соответственно. При этом уровень МССК достоверно не отличался от показателя на здоровой стороне. Также в этих двух группах произошло достоверное снижение относительных индексов кровотока: ИР, ПИ и СДС. Уровень КДСК достоверно не изменился ни в одной из исследуемых групп.

В группе пациентов с НЗН относительные показатели кровотока на стороне поражения не достигли уровня показателей здорового глаза и остались на статистически более высоком уровне. У пациентов с РБН, напротив, все показатели кровотока на стороне поражения полностью сравнялись с таковыми на стороне здорового глаза. Кроме того, в группе РБН произошло небольшое, но статистически достоверное снижение относительных показателей кровотока на стороне здорового глаза.

В группе ПИОН после лечения зарегистрировано достоверное снижение относительных показателей кровотока на обоих глазах. Достоверных различий между показателями кровотока парных глаз не обнаружено. В группе ЗИОН не зарегистрировано достоверных различий между парными глазами и между показателями в острый период и после лечения.

Результаты допплерографического исследования, полученные после лечения, с одной стороны, подтверждают предположение о воспалительной компрессии ГА при невритах, а с другой стороны, свидетельствуют о существенных различиях в характере экссудативных реакций, происходящих при НЗН и РБН. Так, при НЗН патологический процесс локализуется по протяжению зрительного нерва, затрагивая не только интрабульбарную, но и ретробульбарную и интраканаликулярную его части. Динамика изменения показателей кровотока свидетельствует о выраженной экссудативной реакции, приводящей к отеку ткани нерва, который сохраняется и после полного курса медикаментозной терапии. Достоверное снижение относительных индексов на стороне здорового глаза при монолатеральном РБН, возможно, свидетельствует о вовлечении в процесс хиазмальной области и парного зрительного нерва.

Улучшение относительных показателей кровотока и на стороне поражения, и на стороне здорового глаза в группе пациентов с ПИОН свидетельствует о благоприятных сдвигах в системной гемодинамике. Статистически недостоверные сдвиги в показателях кровотока у пациентов с ЗИОН лишь подтверждают тезис об исключительной тяжести и неблагоприятном прогнозе в терапии и исходе данного вида нейропатии.

Заключение

1. Результаты допплерографического исследования свидетельствуют о том, что на глубине локации в 50-65 мм при невритах зрительного нерва создается высокое «тканевое» сопротивление току крови по ГА. Анатомически данная глубина соответствует каналу зрительного нерва, в котором ГА и зрительный нерв проходят вместе. Воспалительный отек является причиной увеличения диаметра зрительного нерва в замкнутом пространстве костного канала, приводит к сдавлению интраканаликулярной части ГА и, как следствие, к повышению скорости кровотока по сдавленному сосуду.

2. Отсутствие различий между показателями кровотока по ГА на парных глазах у пациентов с ПИОН и ЗИОН свидетельствует о том, что в острый период заболевания при ишемических поражениях зрительного нерва не происходит сколько-нибудь значительного отека ткани нерва, способного вызвать повышение тканевого сопротивления току крови по ГА. Более низкие значения МССК и КДСК и, напротив, высокий уровень относительных индексов (ИР, ПИ и СДС) у больных с острыми ишемическими нейропатиями согласуется с особенностями кровотока у здоровых лиц соответствующих возрастных групп.

3. В результате исследования установлено, что параметры кровотока в ГА объективно отражают патогенетические особенности воспалительных нейропатий и обладают высокой информативностью для дифференциальной диагностики острых оптических нейропатий.

Литература

1. Color Doppler analysis of ocular vessel blood velocity in normal-tension glaucoma / A. Harris, [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 1994. – Vol. 118, № 5. – P. 642-649.
2. Рыкун, В.С. Использование цветового допплеровского картирования в дифференциальной диагностике внутриглазных объемных образований / В.С. Рыкун, Е.А. Катькова, Н.В. Меркулова // Визуализация в клинике. – 1998. – № 6. – С. 6-9.

3. Color Doppler imaging of the eye and orbit. A synopsis of a 400 case experience / W.E. Lieb, [et al.] // Acta Ophthalmol. Suppl. – 1992. – Vol. 204. – P. 50-54.
4. Colour Doppler imaging to evaluate the action of a drug in ocular pathology / A. Valli, [et al.] // Ophthalmologica. – 1995. – Vol. 209, № 3. – P. 117-121.
5. Кровоток в центральной артерии сетчатки при различных формах глазного ишемического синдрома / Т.Н. Киселева [и др.] // Визуализация в клинике. – 1999. – октябрь. – С. 11-13.
6. Modrzejewska, M. Assessment of blood flow velocity in eyeball arteries in multiple sclerosis patients with past retrobulbar optic neuritis in color Doppler ultrasonography / M. Modrzejewska, D. Karczewicz, G. Wilk // Klin Oczna. – 2007. – Vol. 109, № 4-6. – P. 183-186.
7. Colour Doppler imaging evaluation of blood flow parameters in the ophthalmic artery in acute and chronic phases of optic neuritis in multiple sclerosis / P. Hradilek, [et al] // Acta Ophthalmol. – 2009. – Vol. 87, № 1. – P. 65-70.
8. Optic Neuritis: Evaluation with orbital doppler sonography / K. Karaali, [et al.] // Radiology. – 2003. – Vol. 226. – P. 355-358.
9. Elvin, A. Optic neuritis. Doppler ultrasonography compared with MR and correlated with visual evoked potential assessments / A. Elvin, T Andersson., M. Soderstrom // Acta-Radiol. – 1998. – Vol. 39, № 3. – P. 243-248.
10. Collignon-Robe, N.J. Optic nerve head circulation in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and optic neuritis / N.J. Collignon-Robe, G.T. Feke, J.F. Rizzo // Ophthalmology. – 2004. – Vol. 111, № 9. – P. 1663-1672.
11. Rojanapongpun, P. Ophthalmic artery flow velocity in glaucomatous and normal subjects / P. Rojanapongpun, S.M. Drance, B.J. Morrison // British J. Ophthalmol. – 1993. – Vol. 77. – P. 25-29.

Поступила 26.10.2009 г.
Принята в печать 07.12.2009 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТРАВМАТИЧЕСКОГО УВЕИТА И ЭНДОФТАЛЬМИТА

КОРОЛЬКОВА Н.К., МОРХАТ В.И., ПРИСТУПА В.В.

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

Резюме. Цель исследования – на основе анализа клинической картины и результатов ультразвукового исследования 100 пациентов (53 – с картиной травматического увеита, 30 – травматического эндофтальмита) установить наиболее информативные дифференциальные признаки, которые можно использовать в ранней диагностике данных заболеваний. Результаты оценивали на 1 и 3 сутки пребывания больного в стационаре. Большинство клинических симптомов у пациентов с травматическим увеитом и эндофтальмитом при первичном обследовании не имели достоверных различий. Проведенный анализ показал высокую информативность ранних ультразвуковых изменений параметров хрусталика, а именно его формы. Визуализация шарообразного хрусталика является дифференциальным критерием травматического эндофтальмита, так как она может иметь место до развития характерной клинической картины. При травматическом увеите этот признак отсутствует.

Ключевые слова: *травматический эндофтальмит, травматический увеит, ранняя диагностика, ультразвуковое исследование, линейный датчик, параметры хрусталика.*

Abstract. The aim of this study was on the basis of clinical picture and results of ultrasound examination of 100 patients (53 with traumatic uveitis, 30 with traumatic endophthalmitis) to determine the most informative differential peculiarities to be used in the early diagnosis of these deseases. The results were evaluated on the 1st and the 3rd days of patient's hospital stay. The majority of clinical symptoms in patients with traumatic uveitis and endophthalmitis did not have reliable differences during the primary examination. The analysis made showed high informativity of early ultrasound changes of lens characteristics, and namely – those of its shape. The visualization of nearly spherical lens is the differential criterion of traumatic endophthalmitis, for it may occur before the development of specific clinical picture. This characteristic does not exist in case of traumatic uveitis.

Учитывая тяжелый клинический исход травматического эндофтальмита, при стальное внимание уделяется вопросам его ранней диагностики [1, 2, 3]. Нередко это представляет определенную сложность. Клиническая картина травматического увеита (ТУ) и эндофтальмита (ТЭ) на начальной стадии развития характеризуется схожестью симптомов, дальнейшее течение этих заболеваний определяется комплексом факторов и обуславливает вариабельность симптоматики [1, 4]. Появление гнойного экссудата в стекловидном теле позволяет с уверенностью отдифференцировать переход травматического увеита в эндофтальмит, но является поздним симптомом. Использование антибактериальных препаратов для профилактики инфекционных осложнений часто сглаживает клиническую картину прогрессирующего внутриглазного воспаления, способствуя увеличению его латентного периода [1]. Все это с особой актуальностью диктует необходимость диффе-

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра офтальмологии. – Королькова Н.К.*

ренциальной диагностики названных нозологий в максимально ранние сроки.

Цель исследования – провести анализ динамики результатов клинического исследования пациентов с травматическим увеитом и эндофтальмитом и определить наиболее информативные признаки, которые можно использовать в дифференциальной диагностике данных заболеваний.

Методы

Под нашим наблюдением находилось 83 пациента с проникающей травмой глаза, у 53 из них течение раневого процесса сопровождалось травматическим увеитом, у 30 – эндофтальмитом. Все исследуемые были госпитализированы в течение 24-48 часов после ранения глаза.

Клиническая диагностика заболевания основывалась на жалобах больного, данных объективного осмотра и результатах ультразвукового исследования, которые оценивались в динамике на 1-е и 3-е сутки пребывания в стационаре. В ходе сканирования акцент делали на изменениях параметров хрусталика (его переднезаднего размера, объема, формы), параллельно оценивали состояние стекловидного тела, оболочек глаза. Исследования проводились на неспециализированных ультразвуковых аппаратах линейным датчиком с частотой сканирования 6,5-10 МГц.

Результаты и обсуждение

При осмотре пациентов учитывали основные клинические проявления внутриглазного воспаления. Их динамика наблюдалась в течение первых трех суток, так как именно этот период считается наиболее вероятным для развития травматического эндофтальмита [1]. Частота и изменения клинических признаков травматического увеита и эндофтальмита на момент поступления и третий день госпитализации представлены в таблице 1.

В течение первых 3-х суток пребывания в стационаре в группе пациентов с ТУ изменилось процентное соотношение каждого клинического признака – в целом констатирована положительная динамика. Жалобы на боль в травмированном глазу предъявляли 2 пациента (3,77%), что на 13,21% меньше по сравнению с аналогичной жалобой в день поступления. На 3 сутки головная боль в группе не встречалась. Светобоязнь отмечали 23 пострадавших (43,40%), это на 16,98% меньше в сравнении с днем госпитализации. Отек век, сужение глазной щели соответственно уменьшились на 51,09% и наблюдались у 31 человека (58,49%). Гиперемия конъюнктивы глазного яблока сохранялась у 100% исследованных, но хемоз уже не встречался. Число больных с отеком роговицы уменьшилось практически вдвое и составило 32,08% (17 человек). Частота встречаемости отека радужки, гетерохромии на 3-е сутки пребывания в стационаре сократилась в группе пациентов с ТУ втрое и составила 5,66% от общего количества исследованных (3 человека). Экссудативная реакция в передней камере уменьшилась на 16,98% и констатирована только у 4 пациентов (7,55%), гипопион не наблюдался. Повышение внутриглазного давления сохранялось у 2 человек (3,77%). Нарушение прозрачности оптических сред травмированного глаза различной степени к 3-м суткам имело место в 71,70% наблюдений, частичное ее восстановление отмечено у 20,75% пациентов.

В группе с эндофтальмитом в ходе анализа клинической симптоматики к 3 суткам отмечено троекратное увеличение числа пациентов с жалобой на головную боль, боль в травмированном глазу констатировали вдвое больше пострадавших. Светобоязнь на 3-е сутки отмечали дополнительно 11 пациентов в сравнении с днем поступления, отек век различной степени выраженности развился еще у 13 человек, что в сумме составило 100% наблюдений в группе. Частота встречаемости хемоза возросла на 9 случаев, отека роговицы – на 10, отека радужки – на 16, гипопиона – на 8 случаев по сравнению с днем госпитализации. К 3-м суткам экссудативная реакция в передней камере в виде отложения фибриновой пленки в проекции зрачка была отмечена у 9 пациентов, гнойный экссудат в стекловидном теле определялся офтальмоскопически у 7 человек, число пациентов с гнойным отделяемым в конъюнктивальной полости увели-

Таблица 1

Динамика клинической картины у пациентов с травматическим увеитом и эндофтальмитом (1,3 сутки наблюдения после проникающего ранения глаза)

Клинический признак	1 сутки		3 сутки	
	ТУ	ТЭ	ТУ	ТЭ
Жалобы				
Боль в глазу	9 16,98±0,05**	10 33,33±0,09	2 3,77±0,03*	21 70±0,08
Головная боль	3 5,66±0,03**	4 13,33±0,06	-	13 43,33±0,09
Ухудшение зрения	53 100	30 100	53 100	30 100
Светобоязнь	32 60,38±0,07**	19 63,33±0,09	23 43,40±0,07*	30 100
Данные объективного исследования				
Отек век	39 73,58±0,06**	17 56,67±0,09	31 58,49±0,07*	30 100
Гиперемия конъюнктивы	53 100	30 100	53 100	30 100
Хемоз	5 9,43±0,04**	7 23,33±0,08	-	16 53,33±0,09
Отек роговицы	35 66,04±0,07**	19 63,33±0,09	17 32,08±0,06*	29 96,67±0,03
Отек радужки, гетерохромия	9 16,98±0,05*	13 43,33±0,09	3 5,66±0,03*	29 96,67±0,03*
Серозный, фибринозный экссудат в передней камере	13 24,53±0,06**	7 23,33±0,08	4 7,55±0,04*	9 30±0,08
Гипопион	-	11 36,67±0,09	-	19 63,33±0,09
Экссудат в стекловидном теле	-	4 13,33±0,06	-	7 23,33±0,08
Задние синехии	35 66,04±0,07**	21 70±0,08	37 69,81±0,06*	29 96,67±0,03
Травматическая катаракта	31 58,49±0,07	23 76,67±0,08	35 66,04±0,07	26 86,67±0,06
Клинический признак	1 сутки		3 сутки	
	ТУ	ТЭ	ТУ	ТЭ
Повышение внутриглазного давления	2 3,77±0,03**	-	2 3,77±0,03**	3 10±0,06
Нарушение прозрачности оптических сред	49 92,45±0,04	30 100	38 71,70±0,06	30 100

Примечание: достоверность различия клинических данных при ТУ и ТЭ на 1-е и 3-е сутки госпитализации: * – $p<0,05$, ** – $p>0,05$.

чилось до 12. Снижение остроты зрения, гиперемия конъюнктивы, нарушение прозрачности оптических сред различной степени выраженности наблюдались у всех пациентов группы с момента госпитализации.

Сравнительный анализ, проведенный у пациентов с травматическим увеитом и эндофтальмитом, показал отсутствие различия большинства изучаемых признаков заболеваний на момент госпитализации. Исключения составили гипопион, отек, гетерохромия радужки. К третьим суткам клиническая картина в каждой группе не вызывала сомнений.

Результаты ультразвукового исследования. У 53 пациентов с травматическим увеитом на момент госпитализации передне-задний размер хрусталика находился в пределах 2,8-4,1мм (среднее значение – 3,25±0,03 мм), объём – 46,9-101 мм^3 (65,08±1,57 мм^3), к 3-м суткам пребывания в стационаре передне-задний размер составил 2,8 – 4,5 мм (3,28±0,04 мм), объем – 46,9-120,2 мм^3 (65,85±1,84 мм^3). Акустически прозрачный хрусталик визуализирован у 42 пациентов (79,24%), изменение его эхогенности наблюдалось у 11 человек (20,76%). Признак оказался стабильным в течение периода наблюдения. Изменений формы хрусталика не наблюдалось. На эхограмме четко визуализировался только участок задней капсулы, который при взгляде пациента строго вверх выглядел в виде линейного эхосигнала, ориентированного параллельно поверхности радужки. Констатирована неоднородная эхографическая картина стекловидного тела: от акустически прозрачного до гиперэхогенных включений, образующих фиксированные к оболочкам конгломераты. Наибольшее число наблюдений составили диффузные изменения, свободно смещающиеся при движении глаза. Достоверных различий в ультразвуковой картине стекловидного тела в группе за период наблюдения не выявлено.

У пациентов с диагнозом эндофтальмита на день госпитализации передне-задний размер хрусталика находился в пределах 3,4-4,8 мм (средние цифры 4,31±0,10 мм), объём – 68,4-141 мм^3 (105,79±3,99 мм^3), к 3-м суткам пребывания в стационаре передне-задний размер находился в интервале 3,5-4,8 мм (4,41±0,09 мм), объем – 75,3-141 мм^3 (109,62±3,79 мм^3). На момент поступления у 18 пациентов (60%) определялся акустически прозрачный хрусталик, у 12 (40%) – наблюдалось изменение его эхогенности. К 3-м суткам акустически неоднородный хрусталик имел место у 14 пациентов (46,7%).

У 96,7% исследованных констатировано изменение формы хрусталика. Усиливался эхосигнал от задней капсулы – это позволяло визуализировать ее на всем протяжении.

На эхограмме она выглядела в виде дугообразной гиперэхогенной линии, что в сочетании с увеличением объема хрусталика придавало ему форму, близкую к шарообразной (рис. 1). Данный ультразвуковой признак определялся в группе пациентов с эндофтальмитом при первичном исследовании. Исключение составил один больной, у которого передне-задний размер хрусталика был равен 3,4 мм, но четкой визуализации задней капсулы не наблюдалось, что объяснялось значительным

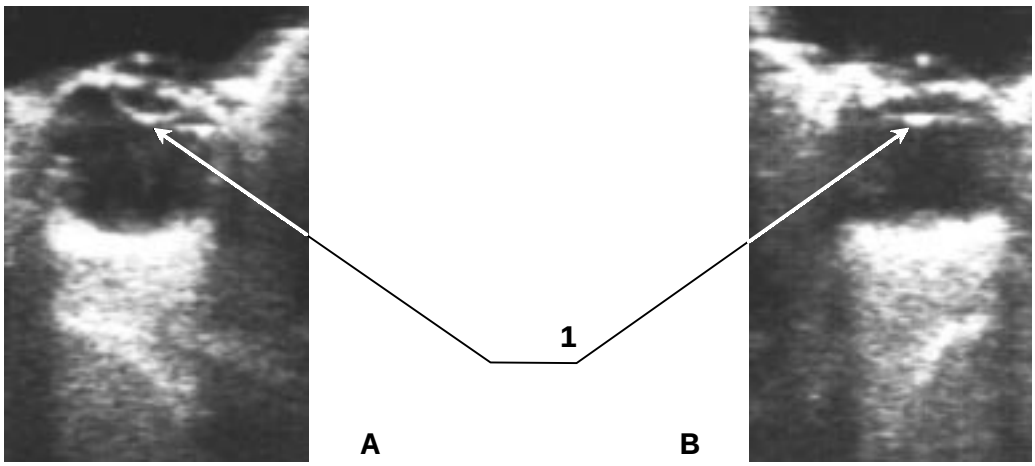

Рис.1. Эхограмма глаза при эндофтальмите (А) и в норме (В). 1 – задняя капсула хрусталика.

повреждением хрусталика при проникающей травме. В 1-е сутки наибольшее число пациентов в группе имели диффузные изменения стекловидного тела – 40%, анэхогенное стекловидное тело визуализировано в 26,67% случаев, смешанные изменения выявлены в 23,33%, очаговые – в 10% от общего количества наблюдений. К 3-му дню госпитализации число пациентов с диффузными изменениями в стекловидном теле составило 36,67%, со смешанными возросло до 33,33%, акустически прозрачное стекловидное тело визуализировалось реже – 20%, процент очаговых изменений остался прежний – 10%. В 26,67% (1-е сутки) и 20% случаев (3-е сутки) наши наблюдения показали, что гнойный экссудат не улавливался эхографически и стекловидное тело выглядело при сканировании акустически прозрачным. Наличие гнойного экссудата было подтверждено при выполнении витрэктомии.

Заключение

1. Большинство клинических симптомов у пациентов с травматическим увеитом и эндофтальмитом при первичном обследовании не имели достоверных различий. Исключение составили: гипопион, который не наблюдался в группе с травматическим увеитом; отек, гетерохромия радужки встречались с большей частотой при эндофтальмите. Наблюдение в динамике позволило констатировать различия в клиническом проявлении этих заболеваний к 3-м суткам пребывания больных в стационаре.

2. Важным компонентом в проведении дифференциальной диагностики между травматическим увеитом и эндофтальмитом на начальной стадии развития воспалительного процесса, когда клиническое проявление заболеваний может быть схожим, является выполнение ультразвукового сканирования травмированного глаза.

3. Наши исследования показали высокую информативность ранних изменений параметров хрусталика, а именно его переднезаднего размера, объема и формы. Увеличение передне-заднего размера и, соответственно, объема хрусталика могут присутствовать в эхографической картине как травматического увеита, так и эндофтальмита. Специфическое изменение формы хрусталика, приближающееся к шарообразной, служит важным дифференциальным критерием травматического эндофтальмита, так как может быть визуализировано до развития характерной клинической картины. Дополнительно ультразвуковое исследование позволяет судить о характере помутнений стекловидного тела, их распространенности, локализации и соотношении с сетчаткой.

4. Комплексное клиническое исследование пациентов с проникающей травмой глаза позволяет повысить качество дифференциальной диагностики травматического эндофтальмита. Своевременное адекватное лечение в таких случаях способствует улучшению клинического исхода заболевания.

Литература

1. Внутриглазная раневая инфекция: руководство для врачей / А.М. Южаков [и др.]. – М.: ООО «Мед. информ. агенство», 2007. – 240 с.
2. Травмы глаза / под общ. ред. Р.А. Гундоровой, В.В. Нероева, В.В. Кашникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 177-235.
3. Мамбетов, Е.К. Ультразвуковая семиотика травматических эндофтальмитов и гемофтальмов /Е.К. Мамбетов // Современные аспекты клиники, диагностики и лечения глазных заболеваний: мат. Междунар. науч. конф., посвященной 100-летию со дня рождения акад. Н.А. Пучковской, Одесса, 29-30 мая 2008 г. – Одесса, 2008. – С. 206.
4. Логай, И.М. Экзогенный бактериальный эндофтальмит / И.М. Логай, С.С. Родин. – Одесса: «Черноморье», 1996. – 152 с.

Поступила 28.10.2009 г.
Принята в печать 07.12.2009 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ МОЮЩИХ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ РАСТВОРОВ НА ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЙ УСТАНОВКЕ

БУРАК И.И., ГРИГОРЬЕВА С.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Электрохимически активированные растворы получают путем обработки водных разбавленных растворов минеральных солей в катодной или анодной камерах диафрагменного электрохимического реактора.

Активированные моющий и дезинфицирующий растворы отличаются от традиционно используемых. Эффективность активированных растворов обычно выше за счет наличия метастабильных высокоактивных соединений - продуктов электрохимических реакций.

Целью исследования было изучение технологии получения электрохимически активированных растворов на разработанной установке в зависимости от концентрации исходного раствора натрия хлорида, производительности и силы тока электрохимической активации.

Результаты исследования показали, что оптимальными условиями для получения дезинфицирующих и моющих растворов на разработанной установке является 10% концентрация исходного водного раствора хлорида натрия при производительности установки 60 дм^3/ч и силе тока электрохимической активации 15 А.

Ключевые слова: *электрохимическая активация, электрохимически активированные растворы, анолит, католит.*

Abstract. Electrochemically activated solutions are received by the treatment of water diluted solutions of mineral salts in the cathode or anode chambers of the diaphragm electrochemical reactor.

The activated detergent and disinfectant solutions differ from the traditional ones. The efficacy of the activated solutions is usually higher at the expense of metastable highly active compounds present which are products of electrochemical reactions.

The purpose of this research was to study the technique for obtaining electrochemically activated solutions on the developed installation depending on the concentration of sodium chloride initial solution, productivity and amperage of electrochemical activation.

The results of the research have shown, that optimum conditions for obtaining disinfectant and detergent solutions on the developed installation are 10% concentration of initial water solution of sodium chloride while productivity of the installation makes up 60 dm^3/h and amperage of electrochemical activation is 15 A.

Электрохимически активированные растворы получают путем обработки водных растворов минеральных солей в катодной или анодной камерах диафрагменного электрохимического реактора.

В отличие от известных электрохимических процессов, исходным веществом в процессах электрохимической активации (ЭХА) являются разбавленные водно-солевые растворы, пресная или слабоминерализованная вода, т.е. жидкости с низкой электропроводностью. Конечным продуктом ЭХА являются не концентрированные химические вещества, а активированные растворы, представляющие собой низкоминерализованные жидкости в метастабильном состоянии. Поступление электронов из катода в воду также как и уда-

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, кафедра общей гигиены и экологии, р.тел. 370-828. – Григорьева С.В.*

ление электронов из воды в анод, сопровождается целой серией электрохимических реакций на поверхности катода и анода. В результате этих реакций образуются новые вещества, изменяется вся система межмолекулярных взаимодействий, в том числе и структура воды, как растворителя [1].

Активированные моющий и дезинфицирующий растворы отличаются от традиционных тем, что содержат в десятки раз больше действующих веществ. Их эффективность выше за счет наличия метастабильных высокоактивных соединений, проявляющих повышенную реакционную способность, каталитическую активность, ряд аномальных физико-химических свойств [2].

Реакционная способность активированных растворов определяется не только стабильными тривиальными устойчивыми продуктами электролиза, но и суперактивными соединениями: пероксид водорода, хлорноватистая, хлористая, хлорноватая, хлорная, надсерная кислоты, пероксокарбонаты, оксиды хлора, гидроксильные радикалы. Высокая биоцидная активность, уникальная комбинация моющих и антимикробных свойств, широчайший диапазон антибактериального действия, хорошая совместимость электрохимически активированных растворов с тканями человека дают возможность проследить микробную деконтаминацию во всех ее видах (дезинфекция, стерилизация, антисептика).

Метастабильные частицы с различными значениями электрохимического потенциала обладают универсальным спектром действия, т.е. способны оказывать повреждающее действие на все крупные систематические группы микроорганизмов (бактерии, микобактерии, вирусы, грибы, споры), не причиняя вреда клеткам тканей человека и других высших организмов [3].

Помимо простоты получения, универсальности применения и значительного сокращения или полного исключения специальных химических реагентов, активированные растворы обладают самым существенным преимуществом перед традиционными: они экологически чисты и токсикологически безопасны. После использования по назначению католит и анолит теряют свою активность и приближаются по свойствам к исходной воде. От нее растворы отличает только наличие небольшого количества гидроксидов в католите, сохраняющих его слабощелочную реакцию и кислот в анолите, обусловливающих его некоторую кислотность. Дезинфицирующие и моющие растворы, приготовленные электрохимическим способом прямо на месте у потребителя в десятки раз дешевле по сравнению с традиционными химическими препаратами.

В настоящее время имеется большое количество электрохимических установок (СТЭЛ, БАВР, «Аквамед»). Нами разработана установка, позволяющая одновременно или раздельно по времени получать раствор гипохлорита натрия в статическом режиме и электрохимически активированные растворы анолита и католита в проточном режиме мембранного электролиза. Однако режимы и технологические особенности приготовления электрохимически активированных растворов на указанной установке не изучены. В связи с этим целью исследования было изучение особенностей технологии получения моющих и дезинфицирующих средств на разработанной установке в зависимости от концентрации исходного раствора натрия хлорида, производительности и силы тока электрохимической активации.

Методы

Выполнено 3 серии опытов. В первой серии электрохимически активированные растворы получали на разработанной установке из исходного водного раствора натрия хлорида при производительности 60 $дм^3$/ч и соотношении анолита и католита 1:1. Концентрацию водного раствора соли брали 10, 20, 30, 40%. Сила тока для электрохимической активации 10% раствора натрия хлорида составила 10 А, 20%, 30% и 40% раствора – 15, 18 и 22 А соответственно. Контролем служили исходные солевые растворы соответствующих концентраций.

Во второй серии опытов анолит и католит получали из водного раствора натрия хло-

рида с концентрацией 10% при силе тока 10А и соотношении растворов 1:1. Производительность установки была 40, 60, 80 $дм^3$/ч.

В третьей серии опытов на разработанной установке активированные растворы получали из 10% водного раствора натрия хлорида при производительности 60 $дм^3$/ч, соотношении анолита и католита 1:1 и силе тока электрохимической активации 10, 15, 20 А.

Во всех сериях опытов определяли физико-химические показатели исследуемых растворов: водородный показатель (pH, ед.) и окислительно-восстановительный потенциал (ОВП, х.с.э., мВ) потенциометрическим методом на иономере И-160 МП [4]; концентрацию активного хлора ($С_{ах}$, мг/$дм^3$) методом йодометрического титрования [5]; общую щелочность (ОЩ, мг-экв/$дм^3$) методом потенциометрического титрования на иономере И-160 МП [6]; поверхностное натяжение (ПН, дж/$м^2$) методом наибольшего давления в пузырьке на приборе Ребиндера.

Результаты обрабатывали статистически на персональном компьютере IBM Intel Pentium с помощью пакета программ «Microsoft Excel» и Biostat, достоверность сдвигов учитывали при $P < 0,05$. Минимальное количество наблюдений для достоверности результатов было не менее 6.

Результаты

В первой серии опытов расход исходного 10% раствора натрия хлорида составил 120 $см^3$, 20, 30 и 40% – 100, 100 и 140 $см^3$ соответственно. В результате исследования видно, что исходные водные растворы натрия хлорида имели близкий к нейтральному pH, практически не зависящий от концентрации ОВП, и не содержали активный хлор (табл. 1).

При электрохимической активации 10% раствора натрия хлорида на выходе был получен анолит, имеющий по сравнению с контролем достоверно сниженный на 1,14 ед. pH и повышенный на 24,33 мВ ОВП (табл. 2) и католит, обладающий достоверно более щелочным pH на 2,48 ед., пониженным ОВП на 857,02 мВ, увеличенной в 2,5 раза ОЩ, сниженным в 1,08 раза ПН по сравнению с контролем (табл. 3).

Электрохимическая активация 20% раствора натрия хлорида привела к достоверному снижению в анолите по сравнению с контролем pH на 1,49 ед. повышению ОВП на 61,02 мВ (табл. 2). По сравнению с контролем pH католита был достоверно выше на 3,43 ед., ОВП - ниже на 919,85 мВ, ОЩ увеличилась в 3,49 раза, ПН снизилось в 1,2 раза (табл. 3).

По сравнению с контролем при использовании для получения электрохимически активированных растворов 30% натрия хлорида pH анолита достоверно уменьшился на 1,9 ед., ОВП повысился на 89,1 мВ (табл. 2). Католит обладал достоверно более щелочным pH на 4,32 ед., сниженным на 952,68 мВ ОВП, ОЩ стала выше в 3,94 раза, ПН уменьшилось в 1,27 раза по сравнению с контролем (табл. 3).

Электрохимическая активация 40% водного раствора натрия хлорида обусловила образование анолита с pH на 1,92 ед. достоверно ниже, ОВП – выше на 90,6 мВ по сравнению с показателями контрольного раствора (табл. 2) и католита, характеризующегося достоверно более щелочным pH на 3,82 ед., сниженным на 923,22 мВ ОВП, увеличенной в 3,18 раза ОЩ, и пониженным в 1,23 раза ПН (табл. 3).

Таблица 1

Физико-химические показатели исходного водного раствора хлорида натрия в зависимости от его концентрации, n = 6

Концентрация раствора, %	10	20	30	40
pH, ед.	7,87 ± 0,01	7,92 ± 0,01	8,0 ± 0,01	8,15 ±0,03
ОВП, х.с.э., мВ	+902,95 ± 1,35	+891,25 ± 0,85	+887,1 ± 3,4	+873,6 ± 3,3
$С_{ах}$, мг/$дм^3$	0	0	0	0
ОЩ, мг-экв/$дм^3$	7,1 ± 0,05	7,5 ± 0,21	8,7 ± 0,18	9,3 ± 0,32
ПН х 10^{-3}, Дж/$м^2$	74,25 ± 1,9	72,57 ± 1,04	72,56 ± 2,11	72,53 ±1,23

Таблица 2

Физико-химические показатели анолита в зависимости от концентрации исходного раствора хлорида натрия, n = 6

Концентрация раствора хлорида натрия, %	Физико-химические показатели		
	pH, ед.	ОВП, х.с.э., мВ	C_{ax}, мг/дм^3
10	6,73 ± 0,01 (p<0,001)	+927,28 ± 1,56 (p<0,001)	241,6 ± 0,37 (p<0,001)
20	6,43 ± 0,01 (p<0,001) (p_1<0,001)	+952,27 ± 1,02 (p<0,001) (p_1<0,001)	297,32 ± 1,29 (p<0,001) (p_1<0,001)
30	6,1 ± 0,01 (p<0,001) (p_1<0,001) (p_2<0,01)	+976,2 ± 3,0 (p<0,001) (p_1<0,01) (p_2<0,01)	358,78 ± 1,42 (p<0,001) (p_1<0,01) (p_2<0,05)
40	6,23 ± 0,02 (p<0,001) (p_1<0,01) (p_2<0,001) (p_3<0,05)	+964,2 ± 2,7 (p<0,001) (p_1<0,001) (p_2<0,01) (p_3<0,05)	349,68 ± 1,38 (p<0,001) (p_1<0,01) (p_2<0,01) (p_3<0,05)

Примечание: p – достоверность разницы по сравнению с контролем, p_1 - достоверность разницы по сравнению с концентрацией хлорида натрия 10%, p_2 – достоверность разницы по сравнению с концентрацией хлорида натрия 20%, p_3 – достоверность разницы по сравнению с концентрацией хлорида натрия 30%.

Таблица 3

Физико-химические показатели католита в зависимости от концентрации исходного раствора хлорида натрия, n = 6

Концентрация раствора хлорида натрия, %	Физико-химические показатели			
	pH, ед.	ОВП, х.с.э., мВ	ОЩ, мг-экв/дм^3	ПН х 10^{-3}, Дж/м^2
10	10,35 ± 0,01 (p<0,001)	+45,93 ± 0,36 (p<0,001)	17,8 ± 0,07 (p<0,001)	66,37 ± 0,29 (p<0,001)
20	11,35 ± 0,01 (p<0,001) (p_1<0,001)	-28,6 ± 0,27 (p<0,001) (p_1<0,001)	26,2 ± 0,63 (p<0,001) (p_1<0,01)	59,8 ± 0,47 (p<0,001) (p_1<0,01)
30	12,32 ± 0,02 (p<0,001) (p_1<0,001) (p_2<0,001)	-65,58 ± 0,98 (p<0,001) (p_1<0,01) (p_2<0,001)	34,28 ± 0,64 (p<0,001) (p_1<0,001) (p_2<0,05)	57,3 ± 0,63 (p<0,001) (p_1<0,05) (p_2<0,01)
40	11,97 ± 0,008 (p<0,001) (p_1<0,01) (p_2<0,01) (p_3<0,05)	-49,62 ± 0,22 (p<0,001) (p_1<0,001) (p_2<0,05) (p_3<0,05)	29,58±0,29 (p<0,001) (p_1<0,001) (p_2<0,05) (p_3<0,05)	58,85±0,55 (p<0,001) (p_1<0,01) (p_2<0,01) (p_3<0,05)

Примечание: p – достоверность разницы по сравнению с контролем, p_1 - достоверность разницы по сравнению с концентрацией хлорида натрия 10%, p_2 – достоверность разницы по сравнению с концентрацией хлорида натрия 20%, p_3 – достоверность разницы по сравнению с концентрацией хлорида натрия 30%.

Концентрация активного хлора в анолите, полученном при электрохимической активации 10% водного раствора хлорида, составила 241,6 мг/дм^3. Анолит, образовавшийся при электрохимической активации 20% исходного натрия хлорида, имел C_{ax} достоверно выше в 1,23 раза, 30% раствора натрия хлорида – в 1,49 раза, 40% раствора натрия хлорида – в 1,45 раза по сравнению с анолитом, полученным при активации 10% натрия хлорида (табл. 2).

Во второй серии опытов исходный водно-солевой раствор имел: pH = 7,9 ± 0,01 ед., ОВП = +910,0 ± 1,52 мВ, ОЩ = 7,4 ± 0,04 мг-экв/дм^3, ПН = 73,46 ± 1,39 x 10^{-3} Дж/м^2, C_{ax} = 0. Расход водного раствора натрия хлорида составил 120 см^3 во всех трех сериях опытов.

При изучении зависимости физико-химических параметров анолита и католита от производительности установки были получены результаты, представленные в таблицах 4-5.

Электрохимическая активация раствора натрия хлорида при производительности установки 40 дм^3/ч обусловила получение анолита, который имел по сравнению с контролем достоверно сниженный на 1,39 ед. pH, повышенный на 29,92 мВ ОВП (табл. 4). Католит характеризовался по сравнению с контролем достоверно более щелочным pH на 3,03 ед., ОВП при этом уменьшился на 929,65 мВ, ОЩ повысилась в 2,76 раза, ПН снизилось в 1,18 раза (табл. 5).

При производительности установки 60 дм^3/час на выходе произошло образование анолита, имеющего по сравнению с контролем pH на 1,17 ед. достоверно ниже, ОВП – на 18,32 мВ достоверно выше (табл.4). Образовавшийся католит обладал pH выше на 2,46 ед., ОВП – ниже на 864,27, ОЩ возросла в 2,4 раза, ПН уменьшилось по сравнению с контролем в 1,13 раза (табл. 5).

Электрохимическая активация водно-солевого раствора при производительности установки 80 дм^3/ч достоверно снизила pH анолита на 0,92 ед., увеличила ОВП на 0,9 мВ по сравнению с контролем (табл. 4). Католит характеризовался достоверно более щелочным pH на 3,73 ед., ОВП – сниженным на 809,02 мВ, ОЩ – повышенной в 4,01 раза, ПН – пониженным в 1,05 раза по сравнению с контролем (табл. 5).

Концентрация активного хлора в анолите, полученном при производительности установки 40 дм^3/ч, равнялась 272,47 мг/дм^3. При получении анолита на установке с производительностью 60 дм^3/ч C_{ax} достоверно снизилась в 1,12 раза, на установке, имеющей производительность 80 дм^3/ч – в 1,28 раза по сравнению с анолитом, образовавшимся на выходе при электрохимической активации на ус-

Таблица 4

Физико-химические показатели анолита в зависимости от производительности установки, n = 6

Производительность установки, дм^3/ч	Физико-химические показатели		
	pH, ед.	ОВП, х.с.э., мВ	C_{ax}, мг/дм^3
40	6,51 ± 0,01 (p<0,001)	+939,92 ± 0,36 (p<0,001)	272,47 ± 0,58 (p<0,001)
60	6,73 ± 0,008 (p<0,001) (p_1<0,001)	+928,32 ± 1,28 (p<0,001) (p_1<0,001)	242,2 ± 0,73 (p<0,001) (p_1<0,001)
80	6,98 ± 0,007 (p<0,001) (p_1<0,001) (p_2<0,001)	+910,9 ± 3,0 (p<0,001) (p_1<0,001) (p_2<0,01)	212,6 ± 0,5 (p<0,001) (p_1<0,01) (p_2<0,01)

Примечание: p – достоверность разницы по сравнению с контролем, p_1 – достоверность разницы по сравнению с производительностью установки 40 дм^3/час, p_2 – достоверность разницы по сравнению с производительностью установки 60 дм^3/час, p_3 – достоверность разницы по сравнению с концентрацией хлорида натрия 30%.

Таблица 5

Физико-химические показатели католита в зависимости от производительности установки, n = 6

Производительность установки, $дм^3$/ч	Физико-химические показатели			
	pH, ед.	ОВП, х.с.э., мВ	ОЩ, мг-экв/$дм^3$	ПН х 10^{-3}, Дж/$м^2$
40	10,93 ± 0,009 (p<0,001)	-19,65 ± 0,27 (p<0,001)	21,78 ± 0,54 (p<0,001)	62,27 ± 0,33 (p<0,001)
60	10,36 ± 0,02 (p<0,001) (p_1<0,001)	+45,73 ± 0,57 (p<0,001) (p_1<0,001)	17,75 ± 0, 3 (p<0,001) (p_1<0,001)	65,18 ± 1,79 (p<0,001) (p_1<0,001)
80	9,82 ± 0,008 (p<0,001) (p_1<0,001) (p_2<0,001)	+100,98 ± 0,46 (p<0,001) (p_1<0,001) (p_2<0,001)	14,77 ± 0,3 (p<0,001) (p_1<0,001) (p_2<0,01)	69,28 ± 0,19 (p<0,001) (p_1<0,001) (p_2<0,01)

Примечание: p – достоверность разницы по сравнению с контролем, p_1 – достоверность разницы по сравнению с производительностью установки 40 $дм^3$/час, p_2 – достоверность разницы по сравнению с производительностью установки 60 $дм^3$/час, p_3 – достоверность разницы по сравнению с концентрацией хлорида натрия 30%.

тановке с производительностью 40 $дм^3$/час (табл. 4).

Исходный водно-солевой раствор в третьей серии опытов имел: pH = 7,7 ± 0,003 ед., ОВП = +920,0 ± 3,9 мВ, ОЩ = 7,1 ± 0,009 мг-экв/$дм^3$, ПН = 74,83 ± 3,36 х 10^{-3} Дж/$м^2$, $C_{ах}$ = 0. Расход водного раствора натрия хлорида составил при силе тока 10 А - 120 $см^3$, при силе тока 15 А - 100 $см^3$, при силе тока 20 А – 80 $см^3$.

При электрохимической активации исходного водного раствора натрия хлорида силой тока 10 А произошло образование анолита, имеющего по сравнению с контролем pH, достоверно сниженный на 0,98 ед., ОВП, повышенный на 8,3 мВ (табл. 6). У католита по сравнению с контролем был достоверно более щелочной pH на 2,66 ед., сниженный ОВП на 874,68 мВ, ОЩ повысилась в 2,45, а ПН уменьшилось в 1,21 раза (табл. 7).

Электрохимическая активация раствора натрия хлорида током, имеющим силу 15 А, привела у анолита к достоверному снижению

Таблица 6

Физико-химические показатели анолита в зависимости от силы тока электрохимической активации, n = 6

Сила тока, А	Физико-химические показатели		
	pH, ед.	ОВП, х.с.э., мВ	$C_{ах}$, мг/$дм^3$
10	6,72 ± 0,008 (p<0,001)	+928,3 ± 0,63 (p<0,001)	242,47 ± 0,68 (p<0,001)
15	6,51 ± 0,01 (p<0,001) (p_1<0,01)	+948,67 ± 1,69 (p<0,001) (p_1<0,01)	293,77 ± 2,09 (p<0,001) (p_1<0,001)
20	6,32 ± 0,007 (p<0,001) (p_1<0,01) (p_2<0,01)	+987,87 ± 0,73 (p<0,001) (p_1<0,001) (p_2<0,05)	354,65 ± 0,92 (p<0,001) (p_1<0,001) (p_2<0,05)

Примечание: p – достоверность разницы по сравнению с контролем, p_1 – достоверность разницы по сравнению с силой тока 10 А, p_2 – достоверность разницы по сравнению с силой тока 15 А, p_3 – достоверность разницы по сравнению с силой тока 20 А.

Таблица 7

Физико-химические показатели католита в зависимости от силы тока электрохимической активации, n = 6

Сила тока, А	Физико-химические показатели			
	pH, ед.	ОВП, х.с.э., мВ	ОЩ, мг-экв/дм^3	ПН х 10^{-3}, Дж/м^2
10	10,36 ± 0,01 (p<0,001)	+45,32 ± 0,39 (p<0,001)	17,4 ± 0,47 (p<0,001)	62,02 ± 2,76 (p<0,001)
15	11,44 ± 0,01 (p<0,001) (p_1<0,001)	-35,73 ± 0,54 (p<0,001) (p_1<0,001)	28,85 ± 0,6 (p<0,001) (p_1<0,001)	58,22 ± 0,15 (p<0,001) (p_1<0,001)
20	11,72 ± 0,008 (p<0,001) (p_1<0,001) (p_2<0,001)	-37,75 ± 0,48 (p<0,001) (p_1<0,01) (p_2<0,01)	32,78 ± 1,47 (p<0,001) (p_1<0,001) (p_2<0,01)	57,87 ± 0,12 (p<0,001) (p_1<0,01) (p_2<0,05)

Примечание: p – достоверность разницы по сравнению с контролем, p_1 – достоверность разницы по сравнению с силой тока 10 А, p_2 – достоверность разницы по сравнению с силой тока 15 А, p_3 – достоверность разницы по сравнению с силой тока 20 А.

по сравнению с контролем pH на 1,19 ед., повышению ОВП на 28,67 мВ (табл. 6), у католита к возрастанию pH на 3,74 ед., снижению ОВП на 955,73 мВ, увеличению ОЩ в 4,06 раза, уменьшению ПН в 1,29 раза (табл. 7).

При электрохимической активации раствора натрия хлорида силой тока 20 А pH анолита достоверно снизился на 1,38 ед., ОВП повысился на 67,87 мВ по сравнению с контролем (табл. 6). Католит имел достоверно более щелочной pH на 4,02 ед., сниженный на 957,75 мВ ОВП, повышенную в 4,62 раза ОЩ и пониженное в 1,29 ПН по сравнению с контролем (табл. 7).

Концентрация активного хлора анолита, полученного при воздействии силы тока 10 А, была 242,47 мг/дм^3. В анолите, полученном при электрохимической активации силой тока 15 А, C_{ax} достоверно увеличилась в 1,21 раза. При электрохимической активации раствора силой тока 20 А C_{ax} анолита повысилась в 1,46 раза по сравнению с анолитом, полученным при силе тока 10 А (табл. 6).

Обсуждение

Результаты исследования показали, что повышение содержания в исходных растворах натрия хлорида с 10 до 30% сместило pH анолитов в кислую сторону с 6,73 до 6,1 ед., повысило ОВП с +927,28 до +976,2 мВ, увеличило C_{ax} с 241,6 до 358,78 мг/дм^3. При дальнейшем повышении концентрации натрия хлорида до 40% pH анолита повышается до 6,23 ед. (зависимость вида $y = -0,183x + 6,83$, $R^2 = 0,742$), ОВП уменьшается до +964,2 мВ (зависимость вида $y = 13,47x + 921,31$, $R^2 = 0,6925$), а C_{ax} до 349,68 мг/дм^3 (зависимость вида $y = 38,571x + 215,42$, $R^2 = 0,8472$). У католита вначале произошло смещение pH в щелочную сторону с 10,35 до 12,32 ед., ОВП снизился с +45,93 до -65,58 мВ, ОЩ увеличилась с 17,8 до 34,28 мг-экв/дм^3, ПН уменьшилось с 66,37х10^{-3} до 57,3х10^{-3} Дж/м^2. Повышение концентрации натрия хлорида до 40% привело к снижению pH до 11,97 ед. (зависимость вида $y = 0,583x + 10,04$, $R^2 = 0,7593$) и общей щелочности до 29,58 мг-экв/дм^3 (зависимость вида $y = 4,342x + 16,11$, $R^2 = 0,6504$), повышению ОВП до -49,62 мВ (зависимость вида $y = -32,363x + 56,44$, $R^2 = 0,7178$) и ПН до 58,85г10^{-3} Дж/м^2 (зависимость вида $y = -2,506x + 66,845$, $R^2 = 0,6558$).

При электрохимической активации водного раствора натрия хлорида между концентрацией исходного раствора и pH анолита выявлена сильная обратная ($r_{xy} = -0,86$), а между концентрацией и ОВП, C_{ax} – сильная пря-

мая корреляционная зависимость (соответственно $r_{xy} = 0,83$, $r_{xy} = 0,92$). Между концентрацией водного раствора натрия хлорида и pH, ОЩ католита наблюдалась сильная прямая (соответственно $r_{xy} = 0,87$, $r_{xy} = 0,81$), а между концентрацией и ОВП, ПН – сильная обратная корреляционная зависимость (соответственно $r_{xy} = -0,85$, $r_{xy} = -0,81$).

Достаточной для проведения дезинфекции являлась 10 % концентрация исходного водного раствора натрия хлорида, полученный при этом анолит имел pH 6,73 ± 0,01 ед., ОВП +927,28 ± 1,56 мВ, C_{ax} 241,6 ± 0,37 мг/дм^3, католит характеризовался pH 10,35 ± 0,01 ед., ОВП +45,93 ± 0,36 мВ, ОЩ 17,8 ± 0,07 мг-экв/дм^3, ПН 66,37г10^{-3} ± 0,29 Дж/м^2. При этом возможна экономия соли, используемой для изготовления электрохимически активированных растворов.

Результаты изучения физико-химических свойств анолита и католита в зависимости от производительности установки показали, что повышение производительности от 40 до 80 дм^3/ч обусловило смещение pH анолита в щелочную сторону с 6,51 до 6,98 ед. (зависимость вида $y = 0,235x + 6,27$, $R^2 = 0,9986$), снижение ОВП с +939,92 до +910,9 мВ (зависимость вида $y = -14,51x + 955,4$, $R^2 = 0,9868$), уменьшение C_{ax} с 459 до 703,2 мг/дм^3 (зависимость вида $y = -29,935x + 302,29$, $R^2 = 1,0$). Католит при этом характеризовался смещением в кислую сторону pH с 10,93 до 9,82 ед. (зависимость вида $y = -0,555x + 11,48$, $R^2 = 0,9998$), увеличением ОВП с -19,65 до +100,98 мВ (зависимость вида $y = 60,315x – 78,277$, $R^2 = 0,9977$) и ОЩ с 21,78 до 14,77 мг-экв/дм^3 (зависимость вида $y = -3,505x + 24,977$, $R^2 = 0,9773$), повышением ПН с 62,27x10^{-3} до 69,28x10^{-3} Дж/м^2 (зависимость вида $y = 3,505x + 58,567$, $R^2 = 0,9905$).

При электрохимической обработке исходного водного раствора натрия хлорида между производительностью установки и pH анолита была выявлена сильная прямая ($r_{xy} = 0,99$), а между производительностью и ОВП, C_{ax} – сильная обратная корреляционная зависимость ($r_{xy} = -0,99$, $r_{xy} = -0,99$ соответственно). Между производительностью установки и pH католита корреляционная зависимость равнялась 1,0, между производительностью и ОЩ католита была сильная обратная ($r_{xy} = -0,99$), а между производительностью и ОВП, ПН – сильная прямая корреляционная зависимость ($r_{xy} = 0,99$, $r_{xy} = 0,99$ соответственно).

Целесообразной производительностью для получения электрохимически активированных растворов на разработанной установке является 60 дм^3/ч. При этом был изготовлен анолит, имеющий pH 6,73±0,008 ед., ОВП +928,32 ± 1,28 мВ, C_{ax} 242,2 ± 0,73 мг/дм^3, полученный католит обладал pH 10,36 ± 0,02 ед., ОВП +45,73 ± 0,57 мВ, ОЩ 17,75 ± 0,3 мг-экв/дм^3, ПН 65,18 ± 1,79 x10^{-3} Дж/м^2. Более низкую производительность устанавливать нецелесообразно.

Результаты изучения технологии получения ЭХА растворов в зависимости от силы тока электрохимической активации показали, что повышение силы тока с 10 до 20 А сместило pH анолита в кислую сторону с 6,72 до 6,32 ед. (зависимость вида $y = -0,2x + 6,9167$, $R^2 = 0,9992$), привело к увеличению ОВП с +928,3 до +987,87 мВ (зависимость вида $y = 29,785x + 895,38$, $R^2 = 0,9678$), повышению C_{ax} с 242,47 до 354,65 мг/дм^3 (зависимость вида $y = 56,09x + 184,78$, $R^2 = 0,9976$).

Повышение силы тока с 10 до 20 А определило смещение в щелочную сторону pH с 10,36 до 11,72 ед. (зависимость вида $y = 0,675x + 9,71$, $R^2 = 0,9959$), понижение ОВП с +49,32 до -37,75 мВ (зависимость вида $y = -41,35x + 73,683$, $R^2 = 0,7682$), увеличило ОЩ с 17,4 до 32,78 мг-экв/дм^3 (зависимость вида $y = 7,69x + 10,963$, $R^2 = 0,9262$) и снизило ПН с 62,02x10^{-3} до 57,87x10^{-3} Дж/м^2 (зависимость вида $y = -2,075x + 63,52$, $R^2 = 0,8128$), у католита.

Электрохимическая обработка раствора натрия хлорида силой тока от 10 до 20 А обусловила сильную обратную ($r_{xy} = -0,99$) корреляционную зависимость между силой тока и pH анолита и сильную прямую корреляционную зависимость ($r_{xy} = 0,98$, $r_{xy} = 0,99$ соответственно) между силой тока и ОВП, C_{ax}. Между силой тока электрохимической активации и pH, ОЩ католита была сильная прямая корреляционная зависимость ($r_{xy} = 0,99$, $r_{xy} = 0,96$ соот-

ветственно), а между силой тока и ОВП, ПН – сильная обратная корреляционная зависимость (r_{xy} = 0,87, r_{xy} = 0,90 соответственно).

Применение силы тока 20 А нецелесообразно, так как это предельно возможная сила тока электрохимической активации на разработанной установке. Исходя из этого оптимальной силой тока является 15 А, при которой на выходе происходит образование анолита с pH 6,51 ± 0,01 ед., ОВП +948,67 ± 1,69 мВ, C_{ax} 293,77 ± 2,09 мг/дм^3 и католита с pH 11,44 ± 0,01 ед., ОВП -35,97 ± 0,54 мВ, ОЩ 28,85 ± 0,6 мг-экв/дм^3, ПН 58,22 ± 0,15 х 10^{-3} Дж/м^2.

Заключение

1. Повышение содержания в исходных водных растворах натрия хлорида с 10 до 30% у анолита смещает pH в кислую сторону, повышает окислительно-восстановительный потенциал, увеличивает концентрацию активного хлора, у католита – смещает pH в щелочную сторону, снижает окислительно-восстановительный потенциал и поверхностное натяжение, приводит к увеличению общей щелочности.

2. Повышение производительности установки обеспечивает смещение pH в щелочную сторону, снижает окислительно-восстановительный потенциал и концентрацию активного хлора у анолита. У католита при повышении производительности установки происходит смещение pH в кислую сторону, повышение окислительно-восстановительного потенциала, поверхностного натяжения и снижение общей щелочности.

3. Увеличение силы тока электрохимической активации обусловливает у анолита смещение pH в кислую сторону, повышение окислительно-восстановительного потенциала и содержания активного хлора, у католитов – вызывает смещение pH в щелочную сторону, повышает окислительно-восстановительный потенциал и поверхностное натяжение, снижает общую щелочность.

4. Оптимальными условиями для получения дезинфицирующих и моющих растворов на разработанной установке является 10% концентрация исходного водного раствора хлорида натрия при производительности установки 60 дм^3/ч и силе тока электрохимической активации 15 А.

Литература

1. Бахир, В. М. Электрохимическая активация / В. М. Бахир. – Ч. 1,2. – М.: ВНИИИМТ НПО «ЭКРАН», 1992. – С. 254.
2. Некоторые аспекты получения и применения электрохимически активированного анолита АНК / В. М. Бахир [и др.] // Электрохимическая активация в медицине, сельском хозяйстве, промышленности: труды 3 Междунар. симпозиума. – М.: ВНИИИ мед.техники, 2001. – С. 3-25.
3. Электрохимическая активация: очистка воды и получение полезных растворов / В. М. Бахир [и др.]. – ВНИИИМТ и «Маркетинг Саппорт Сервисиз», 2001. – С. 73-79.
4. Евстратова, К. И. Практикум по физической и коллоидной химии / К. И. Евстратова. – М: Высшая школа, 1990. – С. 72-167.
5. Гипохлорит натрия. Технические условия: ГОСТ 11086-76. – Введ. 01.07.77. – Государственный комитет стандартов Совета Министров СССР, 1977. – 9 с.
6. Лурье, Ю. Ю. Унифицированные методы анализа вод / Ю. Ю. Лурье. – М: Химия, 1973. – С. 67-68.

Поступила 24.09.2009 г.
Принята в печать 07.12.2009 г.

© КУЧКО И.В., СЕМЕНОВ В.М., 2009

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГРИППА С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНАКТИВИРОВАННЫХ РАСЩЕПЛЕННЫХ И ПОЛИМЕР-СУБЪЕДИНИЧНЫХ ВАКЦИН

КУЧКО И.В., СЕМЕНОВ В.М.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. В данной работе изучены особенности клинического течения туберкулеза легких у 166 больных различными клиническими формами туберкулеза легких до и после вакцинации против гриппа при применении инактивированных сплит- и полимер-субъединичных вакцин. Проведен сравнительный анализ показателей эффективности лечения у вакцинированных пациентов основной и контрольной группы. В результате проведенных исследований установлено, что вакцинация против гриппа больных различными клиническими формами туберкулеза легких гриппозными инактивированными сплит- и полимер-субъединичными вакцинами не оказывает влияния на клинико-рентгенологическую динамику туберкулезного процесса, биохимические и гематологические показатели вакцинированных больных туберкулезом органов дыхания. За период наблюдения у вакцинированных пациентов не отмечалось ухудшения течения специфического процесса.

Ключевые слова: *микобактерии туберкулеза, туберкулез легких, гриппозные вакцины.*

Abstract. In this work we described the specific features of the clinical course of pulmonary tuberculosis (PTB) in 166 patients with different clinical forms of PTB before and after vaccination against influenza (we used inactivated split and polymer-subunit vaccines). The comparative analysis of efficacy indices in vaccinated and non-vaccinated (control) groups of patients was made. Consequently, we found out that vaccination against the flu with above-mentioned vaccines preparations carried out in patients with different clinical forms of PTB didn't influence clinical and roentgenologic evolution of TB process including biochemical and hematological characteristics of vaccinated persons suffering from respiratory organs tuberculosis. Over the period of follow-up all vaccinated persons didn't develop any complications, deterioration of specific (PTB) process wasn't observed as well.

В течение многих лет активный туберкулез относили к противопоказаниям к вакцинации против гриппа, учитывая недостаточно изученные вопросы формирования иммунитета к вирусу гриппа, возможный риск возникновения поствакцинальных осложнений, ухудшения течения основного заболевания, прогрессирования специфического процесса у больных туберкулезом после вакцинации. Изучение влияния вакцинации против гриппа на клиническое течение туберкулеза легких является важным аспектом обоснования иммунопрофилактики гриппа у данной категории пациентов [1, 2, 3, 4]. Анализ показателей эффективности лечения вакцинированных больных туберкулезом органов дыхания (сроков нормализации температуры тела, общего состояния, исчезновения симптомов интоксикации, сроков абациллирования, закрытия полостей распада в легочной ткани, сроков стационарного лечения), клинико-рентгенологической динамики туберку-

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра фтизиопульмонологии, тел. раб. (0212) 24-03-58. – Кучко И.В.*

лезного процесса, биохимических, гематологических показателей вакцинированных больных туберкулезом органов дыхания является обоснованным доказательством безопасности применения инактивированных гриппозных сплит- и полимер-субъединичных вакцин у больных туберкулезом.

Цель исследования – оценка влияния гриппозных вакцин на клиническое течение туберкулеза органов дыхания.

Методы

Для вакцинации 166 пациентов различными клиническими формами туберкулеза легких применялись две группы инактивированных гриппозных вакцин: инактивированная расщепленная вакцина Флюарикс и полимер-субъединичная вакцина Гриппол. Все вакцинированные больные туберкулезом легких получали специфическую терапию, проводимую в соответствии с рекомендациями ВОЗ в зависимости от категории больных по методике краткосрочной контролируемой полихимиотерапии, а также с учетом индивидуальной переносимости и лекарственной чувствительности к противотуберкулезным препаратам. Вакцинацию против гриппа проводили в предэпидемический период больным туберкулезом органов дыхания, которые находились на стационарном лечении в Витебском областном клиническом противотуберкулезном диспансере и Богушевской областной туберкулезной больнице в период с 2001 по 2004 г. в возрасте от 17 до 71 года. Первая группа (привитые инактивированной расщепленной вакциной Флюарикс) включала 62 пациента, вторая группа (вакцинированные инактивированной полимер-субъединичной вакциной Гриппол) включала 104 больных.

Анализируемые группы существенно не различались по полу и возрасту. Среди больных первой группы мужчин было 71,0±5,8%, женщин – 29,0±5,8%. Во второй группе больных мужчины составили 76,0±4,2%, женщины – 24,0±4,2%. Средний возраст больных в первой группе был равен 47,0±0,0 лет, во второй – 50,98±0,02 лет. По структуре клинических форм существенных различий в анализируемых группах больных не выявлено. В обеих группах преобладали больные инфильтративным туберкулезом легких (69,4±5,9% в 1 группе и 76,9±4,2% во 2 группе соответственно). Во второй группе достоверно чаще встречались работающие лица ($p<0,05$). Удельный вес неработающих лиц среди больных первой группы составил 59,6±4,8%, а среди больных второй группы – 35,5±6,1%. В обеих группах преобладали впервые выявленные процессы, которые отмечались у 75,8±5,5% пациентов первой группы и у 57,7±4,9% пациентов второй группы. Рецидивы туберкулезного процесса наблюдались соответственно у 25,0±4,3% пациентов первой группы и у 17,7±4,9% пациентов второй, хронические формы туберкулеза – в 6,5±3,2% и 6,7±2,5% случаях. Больные туберкулезом органов дыхания с перерывом в лечении более 2-х месяцев и неэффективно леченные больные встречались только во второй группе и составляли 10,6±3,0%. В обеих группах превалировали лица с бактериовыделением (62,90±6,18% и 64,42±4,72%). При анализе массивности бактериовыделения достоверных различий между двумя анализируемыми группами не выявлено. У большинства пациентов обеих групп наблюдалось массивное бактериовыделение (43,6±6,4% и 49,04±4,9% соответственно). Лекарственноустойчивые штаммы туберкулеза встречались у 25,8±4,9% пациентов первой и у 32,7±4,6% пациентов второй групп. Деструктивные изменения в легких одинаково часто отмечались в обеих группах: у 62,9±6,18% пациентов первой группы и у 74,04±4,32% пациентов второй группы. У больных обеих групп помимо основного заболевания наблюдалась сопутствующая патология, отягощающая течение туберкулеза легких. Во второй группе наиболее часто выявлялись неспецифические заболевания органов дыхания и хронический алкоголизм. Частота выявления болезней органов дыхания во второй группе составила 32,7±4,6%, что было достоверно выше по сравнению с первой группой (12,9±4,3%, $p<0,01$). Частота выявления хронического алкоголизма во второй группе больных отмечалась у 33,7±4,7% пациентов, что было достоверно выше по сравнению с первой группой

(17,7±4,9%, p<0,05). Достоверных различий в частоте выявления другой сопутствующей патологии (заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, хронические заболевания печени, почек, сахарный диабет) между двумя анализируемыми группами не обнаружено. Однако при анализе осложнений специфического процесса установлено, что они достоверно чаще регистрировались также во второй группе – 30,8±4,6% и 4,8±2,8%, при p<0,001. Наличие туберкулеза бронхов достоверно выше наблюдалось в первой группе (12,9±4,3%) по сравнению со второй (1,9±1,4%, p<0,05).

До вакцинации всем больным был проведен общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, цветной показатель, СОЭ, лейкоциты, лейкоцитарная формула), общий анализ мочи, биохимический анализ крови, выполнено рентгенологическое обследование (обзорная рентгенография или рентгенокомпьютерное исследование, томография) органов грудной клетки. Через 20 дней в процессе наблюдения за вакцинированными больными был проведен повторный общий анализ крови, общий анализ мочи, изучены показатели биохимического анализа крови (уровень глюкозы в крови, остаточного азота, мочевины, креатинина, общего билирубина, активность трансаминаз, протеинограмма, уровень сиаловой кислоты, гаптоглобина). Всем вакцинированным был выполнен рентгенологический контроль через 1 месяц после вакцинации, изучена туберкулиновая чувствительность путем выборочной постановки пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л 88 больным из числа вакцинированных и 42 лицам контрольной группы. В течение 6 месяцев после вакцинации проводили учет заболеваемости гриппом и ОРЗ в основной и контрольной группе. Контрольную группу составили 42 больных различными клиническими формами туберкулеза легких, не вакцинированные гриппозными вакцинами.

Результаты и обсуждение

При сопоставлении данных гематологического обследования, проведенного до и через 20 дней после вакцинации, изменений в общем анализе крови не отмечено. Среднее количество лейкоцитов после вакцинации составило 7,23±0,16x10^9/л, что достоверно не отличалось от данного показателя до вакцинации (7,57±0,19x10^9/л, p>0,05). При анализе показателя СОЭ установлено, что данный показатель до вакцинации составил 21,18±1,35 мм/ч, что было достоверно выше, чем после вакцинации (17,39±1,07 мм/ч, p=0,00001). Количество эритроцитов после вакцинации было достоверно выше, чем до вакцинации, 4,22±0,03x10^{12}/л и 4,16±0,03x10^{12}/л соответственно, при p=0,019. Уровень гемоглобина также оказался достоверно выше после вакцинации (133,89±1,05 г/л и 136,52±0,93 г/л соответственно, p=0,0014). Достоверных различий при анализе других показателей гемограммы (цветного показателя крови, лейкоцитарной формулы) до и после вакцинации в основной и контрольной группе не установлено. При анализе показателей общего анализа мочи до вакцинации протеинурия составила 0,025±0,012, что достоверно не отличалось от данного показателя после вакцинации (0,00036±0,00004, p>0,05). Наличие лейкоцитов в моче до вакцинации соответствовало уровню лейкоцитов после вакцинации (2,67±0,29 и 2,60±0,36 соответственно, p>0,05). Достоверных различий между другими показателями общего анализа мочи до и после вакцинации не обнаружено. Исследование показало, что у всех больных туберкулезом легких, находящихся на стационарном лечении, введение инактивированных гриппозных сплит- и полимер-субъединичных вакцин не приводило к заметному изменению протеинограммы. Разница между их показателями до и после введения вакцин, также как и у лиц контрольной группы, либо не выявлялась, либо была статистически недостоверна. Лишь уровень общего белка оказался несколько выше после вакцинации (72,73±0,65 г/л и 74,35±0,55 г/л, p=0,012). Средний размер папулы при постановке пробы Манту в основной группе до вакцинации составил 10,55±0,44 мм, после вакцинации – 10,42±0,41 мм. Достоверных различий между этими показателями не выявлено (таблица 1).

Также был проведен анализ сроков нормализации температуры тела, общего состоя-

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели до и после вакцинации у больных туберкулезом легких

Показатели	До вакцинации (M±m)	После вакцинации (M±m)	Сравнение ранговым тестом знаков
Лейкоциты, 10^9/л	7,57±0,19	7,23±0,16	p>0,05
Эритроциты, 10^{12}/л	4,16±0,03	4,22±0,03*	p=0,019
СОЭ, мм/ч	21,18±1,35*	17,39±1,07	p=0,00001
Гемоглобин, г/л	133,89±1,05	136,52±0,93*	p=0,0014
Протеинурия, г/л	0,025±0,012	0,0004±0,00004	p>0,05
Общий белок, г/л	72,73±0,65	74,35±0,55*	p=0,012
Проба Манту, мм	10,55±0,44	10,42±0,41	p>0,05

Примечание: *– достоверное отличие показателей до и после вакцинации (p<0,05).

ния, исчезновения симптомов интоксикации, сроков абациллирования, закрытия полостей распада, сроков стационарного лечения больных основной и контрольной группы. Анализ эффективности лечения показал, что сроки исчезновения симптомов интоксикации, а также сроки нормализации показателей гемограммы достоверно не отличались у пациентов основной и контрольной группы. Так, сроки исчезновения симптомов интоксикации в основной группе составили 13,12±1,14 дней, что достоверно не отличалось от сроков исчезновения интоксикации в контрольной группе (14,48±2,45 дней, p>0,05). Сроки нормализации общего состояния составили в основной группе 10,60±0,86 дней, в контрольной – 12,36±2,15 дней, достоверных различий между данными показателями также не наблюдалось. Сроки нормализации температуры тела оказались достоверно выше в контрольной группе (14,27±2,58 дней и 10,81±1,35 дней соответственно, p=0,032). Исчезновение симптомов интоксикации к концу первого месяца лечения у пациентов основной группы регистрировалось в 92,0% случаев, причем у большинства из них (89,13%) симптомы интоксикации не определялись через 2 недели. Исчезновение симптомов интоксикации к концу второго месяца лечения наблюдалось в 8,0% случаев. У больных контрольной группы купирование симптомов интоксикации в те же сроки наступило – у 92,6% и 7,4% больных. К концу стационарного этапа лечения интоксикационный синдром не определялся ни у одного из пациентов основной и контрольной группы. При рентгенологическом обследовании через 1 месяц после проведенной вакцинации ухудшения течения специфического процесса не наблюдалось. Сроки закрытия полостей распада в основной группе составили 94,96±3,61 дней, что достоверно не отличалось от данного показателя в контрольной группе (89,08±7,86 дней, p>0,05). По данным рентгенологического исследования положительная рентгенологическая динамика в виде выраженной регрессии инфильтративно-пневмонических процессов, уменьшения размеров фокусов и закрытия полостей распада наблюдалась в основной группе через 2 месяца специфической полихимиотерапии у 2 (3,8%) пациентов, через 2-4 месяца – у 41 (78,9%) пациентов, свыше 4 месяцев – у 9 (17,3%) пациентов. Данные показатели у пациентов контрольной группы достоверно не отличались. Процент закрытия полостей распада в основной группе был равен 47,41±4,67%, что также достоверно не отличалось от данного показателя в контрольной группе (52,38±11,17%, p>0,05). На фоне противотуберкулезной терапии к концу первого месяца лечения бактериовыделение прекратилось у 21 (27,6%) больного основной и у 7 (50%) контрольной группы. К концу второго месяца лечения было абациллировано 23 (30,3%) пациента основной и 5 (35,7%) пациентов контрольной группы. К концу третьего месяца прекращение бактериовыделения наблюдалось у 26 (34,2%) больных основной и 2 (14,3%) больных контрольной группы. К концу четвертого месяца абациллирование наступило у 6 (7,9%) пациентов основной и 4 (22,2%) пациентов конт-

рольной группы. К моменту окончания интенсивного стационарного этапа лечения процент абациллирования больных туберкулезом легких составил 71,70±4,40%, что достоверно не отличалось от данного показателя в контрольной группе (77,78±10,08%, p>0,05). Таким образом, большинство вакцинированных больных туберкулезом легких было абациллировано через 2-3 месяца полихимиотерапии. Средние сроки абациллирования, как и закрытия полостей распада, также достоверно не отличались в обеих группах. Так, сроки абациллирования в основной группе составили 65,66±4,34 дней, в контрольной – 49,29±7,45 дней (p>0,05). Длительность стационарного лечения в основной группе составляла 96,72±3,49 дней, что достоверно не отличалось по сравнению с контрольной – 88,64±5,58 дней (p>0,05). Среди находившихся под наблюдением пациентов отмечены единичные случаи гриппа (1 случай в основной группе и 2 в контрольной). В целом, абациллирование и закрытие полостей распада констатировано у 55 (47,4%) больных основной и у 12 (63,2%) больных контрольной группы. Прогрессирование процесса отмечалось лишь у 1 (0,6%) пациента. Таким образом, у больных туберкулезом органов дыхания, вакцинированных против гриппа, прослеживалась положительная клинико-рентгенологическая динамика процесса, а показатели эффективности проводимой специфической противотуберкулезной терапии у больных, вакцинированных инактивированными гриппозными вакцинами, в целом достоверно не отличались от данных показателей у пациентов контрольной группы (p>0,05).

Заключение

В результате проведенных исследований сделаны выводы:

1. Вакцинация против гриппа больных различными клиническими формами туберкулеза легких гриппозными инактивированными сплит- и полимер-субъединичными вакцинами не оказывает влияния на клинико-рентгенологическую динамику туберкулезного процесса, биохимические и гематологические показатели вакцинированных больных туберкулезом органов дыхания. За период наблюдения у вакцинированных не отмечается ухудшения течения специфического процесса, отсутствуют изменения на рентгенограммах, а также различия в интенсивности реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л как у привитых лиц, так и у лиц контрольной группы.

2. Показатели эффективности лечения вакцинированных больных туберкулезом органов дыхания (сроки нормализации температуры тела, общего состояния, исчезновения симптомов интоксикации, сроки абациллирования, закрытия полостей распада в легочной ткани, сроки стационарного лечения) в основной и контрольной группе достоверно не отличаются. Сроки абациллирования (65,66 ± 4,34 дней и 49,29 ± 7,45 дней), сроки закрытия полостей распада (94,96 ± 3,61 дней и 89,08 ±7 ,86 дней), длительность стационарного лечения (96,72 ± 3,49 дней и 88,64 ± 5,58 дней) достоверно не отличаются в основной и контрольной группе соответственно (p>0,05). Процент абациллирования больных туберкулезом легких в основной группе составляет 71,7±4,4%, что достоверно не отличается от данного показателя в контрольной группе (77,78±10,08%, p>0,05). Большинство вакцинированных гриппозными вакцинами больных туберкулезом легких абациллируется через 2-3 месяца специфической полихимиотерапии, средние сроки закрытия полостей распада составляют 3-4 месяца.

Литература

1. Вакцинация детей с тяжелой соматической патологией / В. Ф. Учайкин [и др.] // Журн. микробиол. – 1999. – № 4. – С. 30-34.
2. Вакцинация против гриппа больных туберкулезом легких / М. П. Зыков [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 1980. – № 9. – С. 3-6.
3. Вакцинация против гриппа больных туберкулезом легких в условиях противотуберкулезного диспансера / М. П. Зыков [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 1983. – № 2. – С. 17-21.
4. Вакцинопрофилактика гриппа у пожилых людей / М. К. Ерофеева [и др.] // Актуальные проблемы эпидемиологического благополучия населения Северо-Западного региона: материалы науч.-практ. конф. – СПб., 2000. – С. 279-280.

Поступила 07.10.2009 г.
Принята в печать 07.12.2009 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

ВОЗДЕЙСТВИЕ ТРИХИНЕЛЛЁЗНОЙ ИНВАЗИИ НА ГЕНОМ ХОЗЯИНА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

ПАШИНСКАЯ Е.С., БЕКИШ В.Я., БЕКИШ О.-Я.Л., ПОБЯРЖИН В.В.

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

Резюме. Секреторно-экскреторные продукты трихинелл обладают эмбриотоксическим воздействием к 14-му дню беременности самок белых беспородных мышей, которое характеризуется при заражении животных на 1-ый и 10-ый дни после оплодотворения повышением предимплантационной и постимплантационной гибели в 6-12 и 5-5,6 раза соответственно на миграционной и кишечной стадиях инвазии. Эмбриотоксический эффект трихинелл сопровождается уменьшением средней массы эмбрионов и краниокаудального размера в 1,07-1,60 раза по отношению к контрольным показателям. Инвазия трихинеллами к 14-му дню беременности мышей при скрещивании на кишечной, миграционной и мышечной стадиях развития паразитов сопровождается эмбриотоксическим эффектом в виде роста предимплантационной гибели до 98-99 %. При применении щелочного гель-электрофореза изолированных клеток установлено, что инвазия трихинеллами при заражении на 1-ый день после оплодотворения (14-ый день инвазии) сопровождается генотоксическим и цитотоксическим эффектами в соматических клетках костного мозга самок и их эмбрионов. Инвазия характеризуется достоверным увеличением количества одноцепочечных разрывов и щелочно-лабильных сайтов ядерной ДНК в клетках костного мозга на 7% и в клетках эмбрионов на 8,24 %, а также ростом числа апоптотических клеток в 5,8-9,9 раза. При скрещивании на миграционной и мышечной стадиях секреторно-экскреторные продукты трихинелл обладают генотоксическим и цитотоксическим воздействиями на клетки костного мозга самок к 14-му дню беременности в виде роста в 1,9-4,3 раза процента ДНК в «хвостах комет» и длины «хвостов комет», в 7,7-10,7 раза «момента хвоста комет», а также числа апоптотических клеток в 7-11 раз.

Ключевые слова: *трихинелла; беременность; генотоксическое, цитотоксическое, эмбриотоксическое воздействия.*

Abstract. The secretory-excretory trichinella products have embryotoxic effect by the 14-th day of pregnancy of white mongrel female mice, which is characterized by 6-12 and 5-5,6 times increase of preimlantation and postimlantation death at the migration and intestinal stages of invasion in case of animals infection on the 1-st and the 10-th days after fertilization. The embryotoxic effect is accompanied by 1,07-1,60 times decrease of embryos body weight and their craniocaudal size. Trichinella invasion of by the 14-th day of mice pregnancy on fertilization at the intestinal, migration and muscular stages of parasite development possesses embryotoxic effect, which is characterized by increase of preimlantation death of embryos up to 98-99%. When using single cell alkali gel electrophoresis it has been determined, that trichinella invasion during infection on the 1-st day after fertilization (the 14-th day of invasion) has genotoxic and cytotoxic effects on somatic cells of female mice bone marrow and those of their embryos. The invasion is characterized by an increase of single-strand breaks, alkali-labile sites of nucleus DNA by 7% in bone marrow cells, by 8,24% in embryos cells as well as 5,8-9,9 times increase in the number of apoptotic cells. While fertilization at the migration and muscle stages of parasite development, secretory-excretory trichinella products have genotoxic and cytotoxic effects on bone marrow cells of female mice by the 14-th day of pregnancy in the form of 1,9-4,3 times increase in the DNA breaks percentage and length of «comet tails», 7,7-10,7 times increase of «comet tail moment» as well as 7-11 times increase in the number of apoptotic cells.

Адрес для корреспонденции: : *210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра медицинской биологии. – Пашинская Е.С.*

Мутагены химической, физической и биологической природы могут вызывать в клетках человека и млекопитающих первичные и вторичные повреждения молекулы ДНК (генные мутации, хромосомные аберрации, рекомбинации и геномные мутации) [3], образование которых приводит к увеличению наследственной, онкологической и сердечно-сосудистой патологии [5, 10]. Повреждения наследственного аппарата, вызываемые мутагенами, могут служить причиной невынашивания беременности, задержки умственного развития, бесплодия, возникновения пороков физического развития [4]. В Республике Беларусь ежегодно рождается свыше 3500 детей с наследственной и врожденной патологиями, а умершие из них в перинатальном периоде и в детском возрасте составляют 30 % младенческой смертности [6]. Не всегда возможно установить причины наследственной и врожденной патологии у детей.

В 2004 г. при применении щелочного гель-электрофореза изолированных клеток нами было показано, что метаболиты как половозрелых форм Trichinella spiralis, так и их личинок, обладают генотоксическим и цитотоксическим воздействиями на соматические и генеративные клетки инвазированного организма, вызывая увеличение количества одноцепочечных разрывов и щелочно-лабильных сайтов ядерной ДНК клеток костного мозга и семенников мышей-самцов линии СВА [1]. Повреждения ядерной ДНК клеток хозяина при трихинеллёзе зависели от стадий развития паразита и были максимально выражены на стадиях миграции и инкапсуляции личинок паразитов [1]. Возможные изменения в геноме инвазированного трихинеллами хозяина на различных стадиях развития паразитов при беременности и в наследственном аппарате эмбриональных клеток, а также эмбриотоксические изменения ранее не исследовались.

Цель исследования – изучить эмбриотоксические изменения, а также возможные генотоксический и цитотоксический эффекты в клетках костного мозга беременных самок мышей при заражении личинками трихинелл до и после наступления беременности на различных стадиях инвазии.

Методы

Исследования проводились на 70 самках и 24 самцах белых беспородных мышей массой 18-20 г в возрасте 3-4 месяцев. Животных помещали в клетки в соотношении 3 самки – 1 самец. Скрещивание проводилось в течение 24 часов. Наступление беременности определялось по наличию сперматозоидов в мазке из влагалища и гиперемии наружных половых органов. Беременных самок разделяли на 7 групп по 10 животных в каждой для проведения двух серий опытов. Получение культуры личинок T. spiralis и заражение животных проводились по методу О.-Я.Л. Бекиша и соавт. [2].

В первой серии опытов использовали самок мышей 1-ой, 2-ой и 3-ей групп для изучения изменений у животных, инвазированных после наступления беременности. Животным 1-ой группы (интактный контроль) вводили внутрижелудочно 0,2 мл 2% крахмального геля. Мышей 2-ой и 3-ей групп заражали культурой личинок T. spiralis внутрижелудочно в дозе 20 личинок на 1 г массы тела на 1-ый и 10-ый дни беременности соответственно. На 14-ый день беременности самок всех групп умерщвляли путем декапитации, выделяли бедренные кости и матки с эмбрионами. Эмбриотоксические, генотоксические и цитотоксические изменения у инвазированных самок и их эмбрионов 2-ой и 3-ей групп учитывали на 14-ый (миграционная стадия инвазии) и 4-ый (кишечная стадия инвазии) дни с момента заражения.

Во второй серии опыта использовали самок мышей 4-ой, 5-ой, 6-ой и 7-ой групп для изучения изменений у животных при заражении трихинеллами до наступления беременности. Мышам 4-ой группы (интактный контроль) до случки вводили внутрижелудочно 0,2 мл 2% крахмального геля. Животные 5-ой, 6-ой, 7-ой групп заражались в дозе 20 личинок T. spiralis на 1 г массы тела животного. Случку животных 5-ой группы проводили на 4-ый день инвазии (кишечная стадия), 6-ой – на 13-ый день инвазии (миграционная стадия), 7-ой группы – на 21-ый день инвазии (мышечная стадия). На 14-ый

день беременности всех самок умерщвляли путем декапитации, выделяли бедренные кости и матки с эмбрионами. Эмбриотоксические и цитогенетические изменения у инвазированных самок и их эмбрионов 5-ой, 6-ой и 7-ой групп учитывали на 18-ый, 27-ой и 35-ый дни с момента заражения.

Эмбриотоксические изменения определяли с учетом рекомендаций Б.И. Любимова и соавт. [7], Р.У. Хабриева и соавт. [9] по экспериментальному (доклиническому) изучению репродуктивной токсичности новых фармакологических веществ. После выделения маток у беременных самок определяли количество желтых тел, мест имплантации, общее количество эмбрионов, число живых и мертвых эмбрионов, количество резорбций, среднюю массу эмбрионов в помете и краниокаудальный размер. Применяли бинокулярную лупу МБС 10 и электронные весы Adventurer Pro AV264 с погрешностью измерения в 0,0001 г. Основными показателями эмбриотоксичности считали предимплантационную смертность (разность между количеством желтых тел в яичниках и количеством мест имплантаций в матке) и постимплантационную гибель (разность между количеством мест имплантаций и количеством живых плодов).

Для изучения возможных генотоксических и цитотоксических нарушений в соматических клетках самок и их эмбрионов применяли щелочной гель-электрофорез изолированных клеток (метод «ДНК-комет») по N.P. Singh et al., модифицированному B. Hellman et al. и нами [8, 11, 18]. Повреждения молекулы ДНК определяли при помощи автоматической программы «CASP v. 1.2.2». В микропрепаратах подсчитывалось по 50 клеток, в каждой из которых учитывались следующие показатели генотоксичности: «длина хвоста кометы» в пикселях; процент ДНК в «хвосте кометы»; «момент хвоста», вычисленный программой из «длины хвоста», умноженной на процент ДНК в «хвосте кометы». Для оценки цитотоксического воздействия секреторно-экскреторных продуктов трихинелл в 100 случайно выбранных клетках костного мозга и эмбрионов определяли процент апоптотических, имеющих минимальные размеры ядра и большой разбросанный во все стороны «хвост кометы». Результаты обрабатывались статистически с использованием программы Excel 2002. Рассчитывали среднюю арифметическую и ее стандартное отклонение (M+SD). Достоверность выявленных различий определяли по t-критерию Стьюдента. Полученные данные у инвазированных трихинеллами самок и их эмбрионов сравнивались с показателями интактного контроля.

Результаты

В первой серии опыта для 1-ой группы животных (интактный контроль) показатель предимплантационной гибели составил 0,1%, а постимплантационной – 0,3% (таблица 1).

У зараженных в дозе 20 личинок T. spiralis на 1 г массы тела мышей с 1-го дня беременности на 14-ый день инвазии (миграционная стадия) отмечалось снижение количества желтых тел в 1,2 раза, мест имплантации – в 1,4 раза, общего числа эмбрионов – в 1,8 раза по отношению к контрольным показателям (таблица 1). Количество живых эмбрионов достоверно снизилось в 2 раза по сравнению с интактным контролем. Вместе с тем, количество резорбций в матках возросло в 11 раз, а мертвых эмбрионов – в 4 раза. Показатели средней массы эмбрионов и краниокаудального размера были ниже в 1,3 и 1,6 раза соответственно по сравнению с контролем. У зараженных самок предимплантационная гибель превысила контрольный показатель в 12 раз, а постимплантационная – в 5,6 раза.

При заражении мышей 3-ей группы на 10-ый день беременности к 4-му дню от начала инвазии (кишечная стадия трихинеллеза), количество желтых тел, мест имплантаций и общее число эмбрионов не отличалось от показателей интактного контроля (таблица 1). Количество живых эмбрионов снизилось в 1,2 раза по сравнению с контрольным уровнем. Число резорбций достоверно увеличилось по отношению к контролю в 6 раз, в мёртвых эмбрионов – в 2,6 раза. Средняя массы эмбрионов и краниокаудальный размер были меньше в 1,25 и 1,07 раза соответственно, чем

Таблица 1

Показатели эмбриотоксичности при трихинеллезе у белых беспородных мышей-самок на 14-й день беременности при заражении после оплодотворения (M±SD)

Исследуемый показатель	Группа исследования		
	Контрольная	14-ый день инвазии T. spiralis (миграционная стадия), заражение на 1-ый день беременности	4-ый день инвазии T. spiralis (кишечная стадия), заражение на 10-ый день беременности
Количество желтых тел	10,10±2,33	8,40±3,53*	12,06±2,17
Количество мест имплантации	10,00±2,40	7,00±2,70*	12,00±2,40
Общее количество эмбрионов	10,00±2,45	5,60± 2,37*	11,10±2,51
Количество живых эмбрионов	10,70±2,26	5,30±2,36*	9,20±3,19*
Количество резорбций	0,10±0,32	1,10±1,09*	0,60±0,26*
Количество мертвых эмбрионов	0,30±0,67	1,20±1,30*	0,80 ± 0,97*
Средняя масса эмбрионов в помете	0,35±0,11	0,26±0,08*	0,28±0,05*
Средний краниокаудальный размер	13,80±1,48	8,70±2,00*	8,10±1,10*
Предимплантационная гибель	0,10 %	1,20 %*	0,60 %*
Постимплантационная гибель	0,30 %	1,70 %*	1,50 %*

Примечание: * – достоверное отличие от данных контрольной группы при P<0,01-0,05.

Таблица 2

Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток при трихинеллезе в костном мозге белых беспородных мышей-самок и их эмбрионов на 14-й беременности при заражении после оплодотворения (M±SD)

Группа исследования		Исследуемый показатель			
		Длина «хвостов комет» (в пикселях)	% ДНК в «хвостах комет»	«Момент хвоста комет»	% апоптотических клеток
Контрольная	Костный мозг самок	2,92±0,32	0,65±0,24	0,03±0,29	0,29±0,53
	Клетки эмбрионов	3,86±0,70	1,65±0,60	0,09±0,05	0,80±0,89
14-ый день инвазии T. spiralis (миграционная стадия), заражение на 1-ый день беременности	Костный мозг самок	12,67±3,12*	7,65±0,54*	0,86±0,56*	4,65±0,89*
	Клетки эмбрионов	16,34±1,67*	9,89±0,67*	1,02±0,78*	7,98±1,54*
4-ый день инвазии T. spiralis (кишечная стадия), заражение на 10-ый день беременности	Костный мозг самок	3,03±0,65	1,01±0,43	0,10±0,67	0,04±0,34
	Клетки эмбрионов	4,98±1,02*	2,23±0,24*	0,09±0,43	0,90±0,78

Примечание: * – достоверное отличие от данных контрольной группы при P<0,01-0,05.

в группе интактного контроля. Предимплантационная гибель эмбрионов у инвазированных самок достоверно превысила контрольный показатель в 6 раз, а постимплантационная – в 5 раз.

При оценке результатов применения метода «ДНК-комет» установлено, что при заражении на 1-ый день беременности все исследуемые показатели генотоксичности в клетках костного мозга самок достоверно превы-

шали контрольные величины (таблица 2). Так, длина «хвостов комет» была в 4,3 раза выше контроля. Процент ДНК в «хвостах комет» был выше контрольного показателя в 4,6 раза. «Момент хвоста» в 9,5 раза превышал контрольный уровень. Число апоптотических клеток оказалось выше в 5,8 раза по отношению к данным интактного контроля. В клетках эмбрионов длина «хвостов комет» и процент ДНК в «хвостах комет» в 4,2 и 5,9 раза соответственно превышали контрольные показатели. «Момент хвоста» также превышал контрольный уровень в 11,3 раза. Число апоптотических эмбриональных клеток было достоверно выше в 9,9 раза контрольного уровня.

При заражении на 10-ый день беременности все исследуемые показатели генотоксичности в клетках костного мозга самок достоверно не отличались от контрольных величин (таблица 2). В эмбриональных клетках длина «хвостов комет» и процент ДНК в «хвостах комет» были выше уровней контроля в 1,3 и 1,4 раза соответственно. Однако основные показатели генотоксичности («момент хвоста») и цитотоксичности (число апоптотических клеток) у зараженных животных не отличались от контрольных уровней.

У контрольных животных второй серии опытов предимплантационная гибель составила 0,6%, а постимплантационная гибель – 0,2% (таблица 3).

При случке мышей на 4-ый день после заражения (кишечная стадия), к 18-му дню инвазии количество желтых тел достоверно не отличалось от контрольных показателей (таблица 3). Однако эмбрионов в матках об-

Таблица 3

Показатели эмбриотоксичности при трихинеллезе у белых беспородных мышей-самок на 14-й день беременности при скрещивании после заражения (M±SD)

Исследуемый показатель	Группа исследования			
	Контрольная	18-ый день инвазии T. spiralis, скрещивание на 4-й день инвазии (кишечная стадия)	27-ой день инвазии T. spiralis, скрещивание на 13-й день инвазии (миграционная стадия)	35-ый день инвазии T. spiralis, скрещивание на 21-й день инвазии (мышечная стадия)
Количество желтых тел	11,60±2,17	10,00±0,32	10,90±2,69	11,00±2,49
Количество мест имплантации	11,00±2,10	0,10±0,32*	0,20±0,20*	0,10±0,20*
Общее количество эмбрионов	11,30±2,11	–	–	–
Количество живых эмбрионов	11,20±2,10	–	–	–
Количество резорбций	0,10±0,32	0,10±0,32	0,20±0,31	0,10±0,23
Количество мертвых эмбрионов	0,10±0,32*	–	–	–
Средняя масса эмбрионов в помете	0,29±0,12	–	–	–
Средний краниокаудальный размер	9,80±3,71	–	–	–
Предимплантационная гибель	0,6%	99%*	98%*	99%*
Постимплантационная гибель	0,2%	–	–	–

Примечание: * – достоверное отличие от данных контрольной группы при P<0,01-0,05.

наружено не было. Предимплантационная гибель у зараженных животных составила 99%.

При скрещивании животных на 13-й день после заражения (миграционная стадия) к 27-му дню инвазии количество жёлтых тел не отличалось от контрольных показателей (таблица 3). Эмбрионов в матках обнаружено не было, и предимплантационная гибель составила 98%.

Оценка результатов у самок мышей, которые были случены на 21-ый день после заражения (мышечная стадия), к 35-му дню инвазии показала, что количество желтых тел не изменилось по отношению к контролю (таблица 3). Предимплантационная гибель составила 99%.

Из-за отсутствия эмбрионов у зараженных животных второй серии опытов метод «ДНК-комет» проводили только в костном мозге самок.

При случке мышей на 4-ый день после заражения (кишечная стадия) к 18-му дню инвазии в клетках костного мозга длина «хвостов комет» и процент ДНК в «хвостах комет» были выше уровней контроля в 1,29 и 1,41 раза соответственно (таблица 4). Однако основные показатели генотоксичности («момент хвоста») и цитотоксичности (число апоптотических клеток) у зараженных животных не отличались от контрольных уровней.

При исследовании костного мозга животных, которых скрещивали на 13-й день после заражения (миграционная стадия), к 27-му дню инвазии было установлено увеличение длины «хвостов комет» в 2,3 раза, процента ДНК в «хвостах комет» в 4,3 раза, «момента хвоста комет» в 10,7 раза и процента апоптотических клеток в 11 раз по сравнению с контролем (таблица 4).

В клетках костного мозга самок мышей, которые были случены на 21-ый день после заражения (мышечная стадия), к 35-му дню инвазии длина «хвостов комет» превысила контрольный показатель в 1,9 раза (таблица 4). Процент ДНК в «хвостах комет» и «момент хвоста комет» достоверно увеличились в 3,4

Таблица 4

Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток при трихинеллезе в костном мозге белых беспородных мышей-самок на 14-й беременности при заражении до оплодотворения

Группа исследования		Исследуемый показатель			
		Длина «хвостов комет» (в пикселях)	% ДНК в «хвостах комет»	«Момент хвоста комет»	% апоптотических клеток
Контрольная	Костный мозг самок	4,56±0,87	1,67±0,34	0,07±0,02	0,51±0,34
18-ый день инвазии T. spiralis, скрещивание на 4-й день инвазии (кишечная стадия)	Костный мозг самок	5,89±0,67*	2,36±0,67*	0,09±0,03	0,45±0,34
27-ой день инвазии T. spiralis, скрещивание на 13-й день инвазии (миграционная стадия)	Костный мозг самок	10,67±1,76*	7,34±1,02*	0,75±0,03*	5,62±0,91*
35-ый день инвазии T. spiralis, скрещивание на 21-й день инвазии (мышечная стадия)	Костный мозг самок	8,78±1,01*	5,69±1,04*	0,54±0,03*	3,65±0,95*

Примечание: *- достоверное отличие от данных контрольной группы при P<0,01-0,05.

и 7,7 раза соответственно по сравнению с контролем. Процент апоптотических клеток в 7 раз был выше, чем в костном мозге интактных животных.

Обсуждение

В результате проведенных исследований можно констатировать, что инвазия трихинеллами сопровождается эмбриотоксическим эффектом к 14-му дню беременности, который характеризуется ростом предимплантационной гибели до 98-99% при скрещивании на 4-ый (кишечная стадия), 10-ый (миграционная стадия) и 21-ый (мышечная стадия) дни после заражения. Эмбриотоксический эффект также наблюдается при заражении самок после скрещивания. Так, при заражении мышей инвазионными личинками трихинелл на 1-ый и 10-ый дни беременности повышается предимплантационная и постимплантационная гибель в 6-12 и 5-5,6 раза соответственно на 14-ый (миграционная стадия) и 4-ый (кишечная стадия) дни инвазии. При заражении до или после наступления беременности предимплантационная гибель увеличивалась за счет уменьшения количества мест имплантаций и общего числа эмбрионов. Возрастание постимплантационной гибели при заражении трихинеллами на 1-ый и 10-ый дни беременности происходило за счет увеличения числа мертвых эмбрионов в 2,6-4 раза и числа резорбций в 6-11 раз. Эмбриотоксический эффект трихинелл также характеризовался уменьшением средней массы эмбрионов и краниокаудального размера в 1,07-1,60 раза по отношению к контрольным показателям.

При моделировании трихинеллеза с 1-го дня беременности наблюдается генотоксические и цитотоксические изменения как в клетках костного мозга хозяина, так и в клетках эмбрионов на 14-ый день инвазии. Синхронно отмечается повышение длины «хвостов комет» и процента ДНК в «хвостах комет» в клетках костного мозга беременных самок и их эмбрионов в 4,2-5,9 раза по сравнению с показателем контроля. «Момент хвоста комет» в клетках костного мозга самок и эмбрионов в 9,5 и 11,3 раза соответственно превышали контрольные величины. В клетках костного мозга самок и их эмбрионов синхронно возрастал показатель цитотоксичности за счет роста апоптотических клеток в 5,8-9,9 раза. Эти результаты согласуются с полученными нами ранее данными у мышей-самцов при трихинеллезе с применением метода «ДНК-комет» [1]. При дозах заражения в 5, 20 и 40 личинок на 1 г массы тела было установлено, что секреторно-экскреторные продукты личинок трихинелл вызывают дозозависимый рост одноцепочечных разрывов, щелочно-лабильных сайтов ядерной молекулы ДНК и числа апоптотических клеток в костном мозге и семенниках инвазированных животных [1].

При заражении животных личинками трихинелл с 10-го дня беременности не наблюдается генотоксических и цитотоксических изменений как в клетках костного мозга хозяина, так и в клетках эмбрионов на 4-ый день инвазии. Полученные данные согласуются с проведенными нами ранее исследованиями при моделировании трихинеллеза у мышей-самцов с применением метода «ДНК-комет» [1].

Во время проведения опытов при скрещивании самок после заражения предимплантационная гибель достигала практически 100% и из-за отсутствия эмбрионов метод «ДНК – комет» в эмбриональных клетках не проводился. Генотоксический эффект в костном мозге инвазированных самок при оплодотворении на 4-й день после заражения к 18-му дню инвазии сопровождался только превышением длины «хвостов комет» в 1,3 раза и увеличением показателя процента ДНК в «хвостах комет» в 1,4 раза без изменения «момента хвоста комет» и числа апоптотических клеток.

При скрещивании на 13-й (миграционная стадия) и 21-й (мышечная стадия) дни после заражения (27-ой и 35-ый дни инвазии) в наследственном аппарате костного мозга самок мышей все показатели генотоксичности и цитотоксичности превышали контрольные величины. В клетках костного мозга самок наблюдалось повреждение наследственного аппарата за счет роста в 1,9-4,3 раза процента ДНК в «хвостах комет» и длины «хвостов комет», а также в 7,7-10,7 раза «мо-

мента хвоста комет». Также возрастал показатель цитотоксичности за счет роста апоптотических клеток в 7-11 раз.

Полученные нами результаты по гено-, цито- и эмбриотоксическому воздействиям трихинеллезной инвазии можно объяснить наличием в секреторно-экскреторных продуктах личинок T. spiralis двуцепочечной эндонуклеазной активности, которая способствует реорганизации мышечных клеток хозяина и вызывает рост двуцепочечных разрывов ДНК [13]. В секреторно-экскреторных продуктах T. spiralis и Trichinella pseudospiralis имеется одноцепочечная внеклеточную эндонуклеаза, которая гидролизирует ДНК и РНК лимфоцитов человека [14], а также ДНК-оплетающие белки, которые способны вызывать разрывы ДНК, репрессию генов, изменение экспрессии и остановку жизненного цикла клеток хозяина [15]. В ядрах клеток, лизосомах, секреторных продуктах личинок и половозрелых особей T. spiralis и T. pseudospiralis содержится деоксирибонуклеза II - α, в функции которой входит разрушение ДНК апоптотических и погибших клеток [12]. По мнению D.L. Lee et al. [17], трихинеллы взаимодействуют с клетками хозяина на ядерном уровне, вырабатывая вещества, которые вовлекаются в контроль транскрипции и трансляции ДНК.

Увеличение процента апоптотических клеток при экспериментальном трихинеллезе в костном мозге беременных самок и их эмбрионов может быть обусловлено проявлением защитных реакций организма на внедрение паразита, работой физиологических механизмов за счет повышения синтеза фактора некроза опухоли α, направленного на уничтожение паразитов или повышением в организме образования NO, белка теплового шока 60 (HSP 60) и предположительно цистеиновых протеаз [16].

Заключение

1. Секреторно-экскреторные продукты половозрелых трихинелл и их личинок обладают эмбриотоксическим воздействием к 14-му дню беременности самок белых беспородных мышей, которое характеризуется при заражении животных на 1-ый и 10-ый дни беременности повышением предимплантационной и постимплантационная гибель эмбрионов в 6-12 в 5-5,6 раза соответственно на 14-ый (миграционная стадия) и 4-ый (кишечная стадия) дни инвазии. Эмбриотоксический эффект трихинелл сопровождается уменьшением средней массы эмбрионов и краниокаудального размера в 1,07-1,60 раза по отношению к контрольным показателям.

2. Инвазия трихинеллами к 14-му дню беременности мышей при скрещивании на 4-ый (кишечная стадия), 10-ый (миграционная стадия) и 21-ый (мышечная стадия) дни после заражения сопровождается эмбриотоксическим эффектом в виде роста предимплантационной гибели до 98-99%.

3. При заражении трихинеллами на 1-ый день после оплодотворения к 14-му дню инвазии наблюдаются генотоксический и цитотоксический эффекты в соматических клетках костного мозга самок и их эмбрионов, которые характеризуются достоверным увеличением количества одноцепочечных разрывов и щелочно-лабильных сайтов ядерной ДНК в клетках костного мозга на 7% и в клетках эмбрионов на 8,24%, а также ростом числа апоптотических клеток в 5,8-9,9 раза.

4. При скрещивании на 13-й (миграционная стадия) и 21-й (мышечная стадия) дни после заражения к 27-му и 35-му дням инвазии секреторно-экскреторные продукты трихинелл обладают генотоксическим и цитотоксическим воздействиями на клетки костного мозга самок в виде роста в 1,9-4,3 раза процента ДНК в «хвостах комет» и длины «хвостов комет», в 7,7-10,7 раза «момента хвоста комет», а также числа апоптотических клеток в 7-11 раз.

Литература

1. Бекиш, В. Я. Повреждения ДНК клеток костного мозга и семенников мышей при экспериментальном трихинеллезе / В. Я. Бекиш, А. Д. Дурнев // Бюллетень эксперимент. биологии и медицины. – 2004. – Т. 138, № 9. – С. 320-323.

2. Бекиш, О.-Я. Л. Экспериментальный трихинеллёз: методы воспроизведения модели / О.-Я. Л. Бекиш, И. И. Бурак, Н. Н. Острейко // Реферат в МРЖ. – 1982 – Т. 3, № 12. – Публ. 3637.

3. Бочков, Н. П. Наследственность человека и мутагены внешней среды / Н. П. Бочков, А. Н. Чеботарёв // АМН СССР. – М: Медицина, 1989. – 272 с.
4. Дурнев, А. Д. Мутагены: скрининг и фармакологическая профилактика воздействий / А. Д. Дурнев, С. Б. Середин. – М.: Медицина. – 1998. – 328 с.
5. Лазюк, Г. И. Морфологические изменения сердца у плодов с хромосомными болезнями / Г. И. Лазюк / / Пренатальная диагностика. – 2004. – № 3. – С. 197-202.
6. Лазюк, Г. И. Профилактика врожденных пороков развития медико-генетической службой / Г. И. Лазюк, О. В. Прибушеня // Здравоохранение. – 2002. – № 4. – С. 2-4.
7. Методические рекомендации по доклиническому изучению репродуктивной токсичности фармакологических веществ / Б. И. Любимов [и др.] // Ведомости Фармакологического комитета. – М., 1998. – № 1. – 20 с.
8. Применение щелочного гель-электрофореза изолированных клеток в эмбриональных тканях мышей / Е. С. Пашинская [и др.] // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: мат. 62 науч. сессии ВГМУ. – Витебск, 2007. – С. 163-165.
9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р. У. Хабриев [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. – 832 с.
10. Andreassi, M. G. Coronary atherosclerosis and somatic mutations: an overview of the contributive factors for oxidative DNA damage / M. G. Andreassi // Mutat. Res. – 2003. – Vol. 543. – P. 67-86.
11. 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.
12. MacLea, K. S. A family history of deoxyribonuclease II: surprises from Trichinella spiralis and Burkholderia pseudomallei / K. S. MacLea, R. J. Krieser, A. Eastman // Gene. – 2003. – Vol. 13, N 305(1). – P. 1-12.
13. Mak, C. H. Single-stranded endonuclease activity in the excretory-secretory products of Trichinella spiralis and Trichinella pseudospiralis / C. H. Mak, Y. Y. Chung, R. C. Ko // Parasitology. – 2000. – Vol. 120. – Pt. 5. – P. 527-533.
14. Mak, C. H. Characterization of endonuclease activity from excretory/secretory products of a parasitic nematode, Trichinella spiralis / C. H. Mak, R. C. Ko // Eur. J. Biochem. – 1999. – Vol. 260, N 2. – P. 477-481.
15. Mak, C. H. DNA-binding activity in the excretory-secretory products of Trichinella pseudospiralis (Nematoda: Trichinelloidea) / C. H. Mak, R. C. Ko // Parasitology. – 2001. – Vol. 123. – P. 301-308.
16. Oxidative and cold shock cause enhanced induction of a 50 kDa stress protein in Trichinella spiralis / J. Martinez [et al.] // Parasitol. Res. –2002. – Vol. 88. – P. 427-430.
17. Trichinella spiralis: antigenic epitopes from the stichocytes detected in the hypertrophic nuclei and cytoplasm of the parasiticed muscle fibre (nurse cell) of the host / D. L. Lee [et al.] // Parasitology. – 1991. – Vol. 102. – P. 1117-123.
18. A Simple Technique for quantification of low levels of DNA damage in individual cells / N. Singh [et al.] // Exp. Cell Res. – 1988. – Vol. 5. – P. 415-418.

Поступила 18.09.2009 г.
Принята в печать 07.12.2009 г.

© ФРОЛОВА А.В., 2009

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ – НАЧАЛЬНЫЙ ЭТАП РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНЫХ РАН

ФРОЛОВА А.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. С целью разработки лекарственного средства растительного происхождения для местного лечения гнойных ран в качестве перспективных источников выбраны листья маклейи мелкоплодной и подорожника большого. In vitro проведен сравнительный анализ антимикробной активности лекарственных форм (присыпки и настоя) предлагаемого состава при различном соотношении его компонентов. Показано, что выраженный антимикробный эффект в отношении возбудителей хирургической инфекции присущ присыпке из листьев маклейи мелкоплодной. Лекарственные формы из листьев подорожника большого не обладают антимикробной активностью. Установлено, что соотношение компонентов «маклейя / подорожник» 2:1 является наиболее перспективным для применения в I фазе раневого процесса. Установлено, что проведение радиационного облучения с целью деконтаминации сырья оказывает влияние на выраженность фармакологической активности всех образцов.

Ключевые слова: *гнойные раны, растительное средство, антимикробный эффект.*

Abstract. With the purpose to develop vegetable drug for local treatment of purulent wounds Macleayae microcarpae and Plantago major leaves have been chosen as promising sources. In vitro the comparative analysis of antimicrobial activity of medicinal forms (powder and infusion) of the offered composition has been made, the proportion of its components being different. It has been shown, that the marked antimicrobial effect on causative agents of surgical infections is inherent in Macleayae microcarpae leaves powder. Medicinal forms obtained using Plantago major leaves do not possess antimicrobial activity. It has been determined, that 2:1 proportion of «macleaya/plantago» components is the most promising for application at the first stage of wound process. It has also been determined, that conducting radioactive irradiation for decontamination of raw material influences the expressiveness of pharmacological activity of all samples.

Литературные данные и собственные исследования подтверждают, что возбудителям хирургической инфекции присуща множественная, интенсивно формирующаяся резистентность к синтетическим антимикробным препаратам [1-5]. Селекции полирезистентных микроорганизмов способствует нерациональное назначение антибиотиков без достаточного контроля за видовым составом возбудителей, в том числе госпитальными штаммами, их чувствительностью к антибактериальным препаратам [6-8].

По мнению ряда исследователей, на современном этапе препаратам растительного происхождения, обладающим рядом преимуществ, не следует отводить последнее место в местной терапии воспалительных заболеваний. Как правило, они проявляют слабое общетоксическое действие, не имеют мутагенного и тератогенного эффекта, к ним высоко чувствительны микроорганизмы [9-14].

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

Это диктует необходимость разработки и последующего внедрения новых эффективных лекарственных средств растительного происхождения. Поскольку антибактериальная терапия требует значительных финансовых затрат, то включение фитофармакологии в комплекс профилактических и лечебных мероприятий на различных стадиях заболеваний становится не только патогенетически оправданным и полезным, особенно при хронических процессах, но и экономически выгодным.

Известно, что лечебные свойства растений обусловлены их богатым химическим составом. Поэтому при производстве фитопрепаратов с целью обеспечения высокой эффективности лекарственного средства, как правило, проводится извлечение действующих веществ растений или синтез их аналогов. При этом происходят колоссальные сырьевые и производственные затраты, что зачастую ведет к снижению промышленного выпуска и исчезновению эффективных средств из аптечной сети. Новые эффективные и при этом относительно дешевые лекарственные средства можно создавать, не прибегая к дорогостоящим оборудованию и технологиям, а используя перспективные растительные источники.

В нашей стране задачами государственной программы «Фитопрепараты» на 2005-2010 гг. определены создание новых и совершенствование существующих фитопрепаратов, организация их промышленного выпуска.

Целью настоящей работы явилось провести сравнительное лабораторное изучение антимикробной активности растительного состава при различном соотношении его компонентов для выявления наиболее перспективного при использовании в I фазе раневого процесса.

Методы

Определение спектра антимикробной активности лекарственных растений проведено методом стекающей капли. На чашку Петри с мясопептонным агаром (МПА) вносят взвесь 10^9 колониеобразующих единиц (КОЕ) суточной культуры музейных штаммов *S. aureus* АТСС 25923, *Bacillus cereus* АТСС 6633, *E. coli* 026, *P. aeruginosa* АТСС 27853, *P. vulgaris* АТСС 4636. После подсыхания чашек Петри с микробной взвесью в термостате при 37°С в течение 30 мин. на их поверхность наносят стерильной пипеткой 0,1 мл испытуемых образцов. Контролем служат чашки Петри с высеянной тождественной культурой микроорганизмов, в которые соответственно вносят 0,1 мл физиологического раствора. Контрольные и опытные чашки помещают в термостат (t=37°С) под углом 75° и через сутки проводят учет антимикробной активности в отношении возбудителей (по ширине «дорожки» от стекающей капли).

Определение чувствительности микроорганизмов к лекарственным растениям проведено методом диффузии в агар [15]. На чашку Петри с мясопептонным агаром (МПА) вносят взвесь 10^9 колониеобразующих единиц (КОЕ) суточной культуры исследуемого штамма микроорганизма. Настой (присыпку) испытуемого образца, раствор сангвиритрина (позитивный контроль) и стерильный физиологический раствор (негативный контроль) в объеме 20 мкл вносят в лунки и после суточной инкубации в термостате при t=37°С измеряют диаметры зон ингибирования роста микроорганизмов. При отсутствии зоны ингибирования роста считают, что антимикробная активность отсутствует.

В исследовании использованы 10 образцов – присыпки и настои из листьев маклейи мелкоплодной, из листьев подорожника большого и их композиции при разном соотношении компонентов.

Для приготовления настоя 3 г сырья помещают в стерильную плоскодонную колбу, заливают 100 мл стерильного физиологического раствора, закрывают пробкой и нагревают на кипящей водяной бане в течение 15 мин. Затем охлаждают в течение 45 мин., процеживают и оставшуюся массу отжимают. Полученный настой доводят стерильным физиологическим раствором до первоначального объема.

Результаты и их обсуждение

В основу разработки растительного лекарственного средства изначально были по-

ложены требования, предъявляемые к современным препаратам для местного лечения гнойных ран, – быть малокомпонентными, экономически выгодными, обладать многонаправленным действием на основные патогенетические факторы раневого процесса и четко соответствовать его фазе. Введение в лекарственное средство антимикробного компонента обусловлено наличием патогенной микрофлоры в очаге в I фазе раневого процесса. При этом учитывались и собственные исследования, продемонстрировавшие, что превалирующим возбудителем хирургической инфекции выступает грамположительная микрофлора, в частности *S. aureus* [2].

Проведенное ранее изучение ряда растительных извлечений с предполагаемым или описанным в литературе антимикробным эффектом показало, что достоверно максимальным в отношении грамположительной микрофлоры обладал настой из листьев маклейи мелкоплодной, а против грамотрицательных возбудителей он был менее эффективен [16].

На рисунках 1-2 приведены чашки Петри с микробной взвесью и дорожкой от стекающей капли настоя.

Слабо выраженным антимикробным эффектом в отношении как грамположительной, так и грамотрицательной микрофлоры обладали отвар из корней окопника лекар-

Рис. 1. Чашка Петри со взвесью *S. Aureus.*

Рис. 2. Чашка Петри со взвесью *E. Coli.*

ственного, настои из соцветий календулы лекарственной и из травы зверобоя продырявленного. Настой из листьев подорожника большого был неэффективен в отношении как грамположительной, так и грамотрицательной микрофлоры. Более того, на чашке Петри с нанесенной культурой *E. coli* настой усиливал ее рост, что дает возможность предполагать высокую степень контаминации сырья.

В таблице 1 приведены данные, характеризующие антимикробную активность каждого из исследованных растительных извлечений.

В последующем, исходя из полученных *in vitro* данных об антимикробном эффекте, из наиболее активных лекарственных растений были сформированы только 4 композиции. Для сравнительного изучения их влияния на течение раневого процесса на модели гнойной раны были сформированы 6 групп кроликов, которым на раневую поверхность накладывали марлевую салфетку, пропитанную настоем (отваром) одного из составов: «сфагнум / листья подорожника большого» при соотношении компонентов 2:1, «листья маклейи мелкоплодной / корни окопника лекарственного / листья подорожника большого» (1:1:1), «листья маклейи мелкоплодной / листья подорожника большого» (1:1), «листья маклейи мелкоплодной / соплодия ольхи серой / листья подорожника большого» (1:1:1).

Таблица 1

Диаметры зон ингибирования роста возбудителей водными растительными извлечениями

	S. aureus	*B. subtilis*	*E. coli*	*P. aeruginosa*	*P. vulgaris*
настой маклейи мелкоплодной	22,5 ± 0,05	23,8 ± 0,02	14,5 ± 0,8	6,9 ± 0,16	2,9 ± 0,17
настой чистотела большого	16,5 ± 0,09	17 ± 0,28	9,5 ± 0,25	4,4 ± 0,15	1,4 ± 0,12
настой сфагнума	18,5 ± 0,02	19,1 ± 0,15	12,3 ± 0,8	6,5 ± 0,16	2,3 ± 0,17
отвар ольхи серой	12,4 ± 0,18	14,4 ± 0,25	18,9 ± 0,17	10,7 ± 0,2	5,6 ± 0,38
настой календулы лекарственной	3,8 ± 0,1	3,9 ± 0,4	0,2 ± 0,1	0	0
настой зверобоя продырявленного	7,7 ± 0,06	7,9 ± 0,07	1,2±0,12	0	0
настой подорожника большого	0	0	0	0	0
отвар окопника лекарственного	3,5 ± 0,02	4,2 ± 0,04	0	0	0

Полученные экспериментальные данные позволили сделать вывод, что из рассмотренных композиций состав «маклейя мелкоплодная / подорожник большой» является оптимальным вариантом средства для местного лечения гнойных ран, поскольку сочетает в себе антимикробный, противовоспалительный и ранозаживляющий эффекты [17].

Под действием настоя из предлагаемого состава снижалась микробная обсемененность, очищение ран от микроорганизмов происходило быстрее на 3-6 дней по сравнению с контролем, а их заживление наступало без присоединения гнилостной инфекции. Ко 2-м суткам затихала острая воспалительная реакция, на 8-е сутки нормализовались гематологические показатели, на 3-4 дня раньше, чем в контроле, купировался перифокальный отек, ослабевали гипертермия и гиперемия, уменьшалось количество раневого отделяемого. О противовоспалительном эффекте судили по отсутствию затеков и затечных карманов, а также по нормализации микроциркуляции в раневом канале, что способствовало более раннему появлению и созреванию грануляционной ткани и активизации краевой эпителизации. Под действием состава отмечено сокращение сроков полного заживления раны на 6 дней или на 33,3% по сравнению с контролем.

Полученные результаты позволили предположить, что изменение соотношения компонентов в данном составе может отразиться на выраженности его эффектов, необходимых в той или иной фазе раневого процесса. К тому же вызывало интерес сравнительное изучение настоя и наиболее редко применяемой в хирургической практике на сегодняшний день твердой лекарственной формы – присыпки. Поэтому для совершенствования будущего средства был проведен сравнительный бактериологический анализ обеих лекарственных форм.

Методом диффузии в агар установлено, что присыпка маклейи мелкоплодной обладала более выраженной антимикробной активностью в отношении грамположительной и грамотрицательной микрофлоры в сравнении с настоем ($p < 0,0001$). При этом диаметр зоны ингибирования роста *S. aureus* составил 23,11 ± 0,31 мм, *E. coli* – 14,63 ± 0,49 мм, *P. aeruginosa* – 8,38 ± 0,49 мм, *P. vulgaris* – 4,0 ± 3,59 мм.

Присыпка из листьев подорожника большого так же, как и настой, не проявила антимикробной активности в отношении грамположительной микрофлоры и была неэффективна в отношении грамотрицательных микроорганизмов.

На рисунках 3-4 приведены лунки чашки Петри, характеризующие в отношении *S. aureus* выраженную антимикробную активность у присыпки из листьев маклейи мелко-

Рис. 3. Зона ингибирования роста *S. aureus* присыпкой из листьев маклейи мелкоплодной.

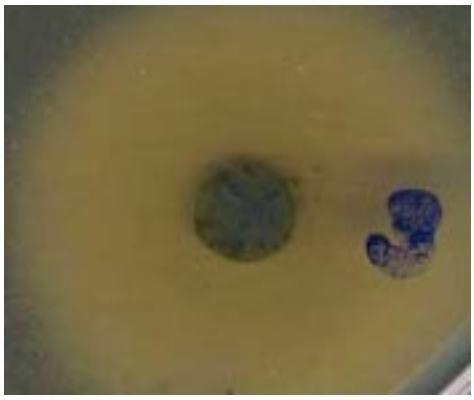

Рис. 4. Отсутствие зоны ингибирования роста *S. aureus* присыпкой из листьев подорожника большого.

плодной и отсутствие ее у присыпки из листьев подорожника большого.

Настой состава при соотношении компонентов «маклейя мелкоплодная / подорожник большой» 1:1 проявлял слабый антимикробный эффект в отношении грамположительной микрофлоры, *E. coli, P. aeruginosa* и был неэффективен в отношении *P. vulgaris*. Диаметр зоны ингибирования роста *S. aureus* составил 13,77 ± 0,60 мм, *E. coli* – 8,13 ± 0,34 мм, *P. aeruginosa* – 4,58 ± 3,51 мм.

Нестерильная присыпка при таком же соотношении компонентов обладала антимикробным эффектом, значительно менее выраженным в сравнении с присыпкой из листьев маклейи мелкоплодной как в отношении грамположительной, так и грамотрицательной микрофлоры ($p < 0,0001$). Диаметр зоны ингибирования роста *S. aureus* составил 15,70 ± 0,46 мм, *E. coli* – 9,47 ± 0,51 мм, *P. aeruginosa* – 5,73 ± 3,55 мм. Против *P. vulgaris* активность отсутствовала.

Это можно объяснить двумя причинами:

1) концентрация маклейи мелкоплодной в составе сбора уменьшается в 2 раза;

2) нестерильный подорожник большой оказывает подавляющее действие на антимикробную активность маклейи мелкоплодной.

При изменении соотношения компонентов и увеличении в 2 раза содержания маклейи мелкоплодной в составе диаметр зоны ингибирования роста *S. aureus* присыпкой составил 20,16 ± 0,37 мм, *E. coli* – 11,28 ± 0,81 мм, *P. aeruginosa* – 7,45 ± 0,50 мм, в отношении *P. vulgaris* – 2,50 ± 3,48 мм.

Настой состава «маклейя / подорожник» 2:1 также проявил более выраженный эффект, чем таковой при соотношении компонентов 1:1, однако он был достоверно слабее настоя маклейи мелкоплодной ($p < 0,0001$). Диаметр зоны задержки роста *S. aureus* составила 18,04 ± 0,19 мм, *E. coli* – 10,59 ± 0,50 мм, *P. aeruginosa* – 7,20 ± 0,40 мм, *P. vulgaris* – 2,0 ± 3,28 мм.

Поскольку была установлена неэффективность нестерильного сырья подорожника большого, то изучение антимикробной активности присыпки и настоя из состава при соотношении компонентов «М / П» 1:2 не проводилось.

Использование лекарственного средства в хирургической практике предусматривает его стерильность. Проведенная радиационная стерилизация оказала влияние на выраженность антимикробной активности образцов. Сравнительные данные приведены в таблице 2.

Таким образом, бактериологические исследования позволили сделать следующие выводы:

1. Лекарственные формы «присыпка» и «настой» из листьев маклейи мелкоплодной проявляют выраженный антимикробный эффект в отношении грамположительной и грамотрицательной микрофлоры, независимо от стерильности сырья.

Таблица 2

Диаметры зон ингибирования роста возбудителей образцами до и после стерилизации

Образец	*S. aureus*			*E. coli*		
	до стерилизации	после стерилизации	достоверность различий	до стерилизации	после стерилизации	достоверность различий
присыпка маклейи мелкоплодной	23,11 ± 0,31	23,16 ± 0,50	p=1,00000	14,63 ± 0,49	14,69 ± 0,47	p=0,674388
настой маклейи мелкоплодной	22,38 ± 0,49	22,55 ± 0,78	p=0,99992	14,47 ± 0,57	14,59 ± 0,56	p=0,411520
присыпка подорожника большого	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00		0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	
настой подорожника большого	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00		0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	
присыпка М:П 1:1	15,70 ± 0,46	17,73 ± 0,45	p<0,00001	9,47 ± 0,51	11,09 ± 0,69	p<0,00001
настой М:П 1:1	13,77 ± 0,60	14,75 ± 0,51	p<0,00001	8,13 ± 0,34	9,16 ± 0,51	p<0,00001
присыпка М:П 2:1	20,16 ± 0,37	22,07 ± 0,66	p<0,00001	11,28 ± 0,81	13,19 ± 0,97	p<0,00001
настой М:П 2:1	18,04 ± 0,19	20,02 ± 0,73	p<0,00001	10,59 ± 0,50	12,25 ± 0,72	p<0,00001
присыпка М:П 1:2	0,00 ± 0,00	7,79 ± 0,87	p<0,00001	0,00 ± 0,00	3,06 ± 3,53	p<0,00001
настой М:П 1:2	0,00 ± 0,00	3,38 ± 3,53	p<0,00001	0,00 ± 0,00	1,97 ± 3,20	p<0,00001

2. Настой из листьев маклейи мелкоплодной более эффективен, чем настой состава при соотношении компонентов «маклейя мелкоплодная / подорожник большой» 1:1 ($p < 0,001$), но слабее по сравнению с присыпкой из листьев маклейи.

3. При приготовлении лекарственного средства растительного происхождения на основе подорожника большого обязательным условием выступает стерилизация сырья.

4. С целью достижения выраженной антимикробной активности лекарственного средства необходимо использовать соотношение компонентов «маклейя мелкоплодная / подорожник большой» 2:1.

Литература

1. Хирургические инфекции: руководство / под ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. – СПб.: Питер, 2003. – 864 с.
2. Этиологическая структура возбудителей хирургической инфекции / А.В. Фролова, А.Н. Косинец, В.К. Окулич, С.Д. Федянин // Достижения фундамент., клин. медиц. и фармац.: матер. 62-й науч. сессии ун-та. – Витебск, 2007. – С. 50–53.
3. Абаев, Ю.К. Современные особенности хирургической инфекции / Ю.К. Абаев // Вестн. хирургии. – 2005. – Т. 164, № 3. – С. 107–111.
4. Сидоренко, С.В. Клиническое значение антибиотикорезистентности грамположительных микроорганизмов / С.В. Сидоренко // Клин. фармакол. и тер. – 2004. – Т. 13, №2. – С. 16–26.
5. Титов, Л.П. Эволюция микробов и ее медицинское значение / Л.П. Титов [и др.] // Здравоохранение. – 2002. – № 8. – С. 30–35.
6. Основные направления эволюции этиологической структуры и устойчивости к антимикробным препаратам возбудителей внутрибольничной раневой инфекции в хирургических и ожоговых стационарах Республики Беларусь / Е.И. Гудкова [и др.] // Инфекция и иммунитет: материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию БелНИИЭМ. – Минск, 1999. – С. 215–219.

7. Русаков, В.И. Некоторые общие проблемы хирургии / В.И. Русаков // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 2000. –Т. 159, № 4.– С. 99–101.
8. Страчунский, Л.С. Политика применения антибиотиков в хирургии / Л.С. Страчунский, Ж.К. Пешере, П.Э. Деллинджер // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 302–317.
9. Шулипенко, И.М. Современные взгляды на роль и значение фитотерапии в структуре научной медицины /И.М. Шулипенко // Врач. дело. – 1990. – №3. – С. 147–150.
10. Организационно-экономические исследования по обоснованию создания и внедрения в медицинскую практику новых отечественных фитопрепаратов антимикробного действия / В.А. Егоров [и др.] / / Человек и лекарство: тез. докл. Рос. нац. конгр., Москва, 2-6 апреля 2001 г. – М., 2001. – С. 562.
11. Пашинский, В.Г. Пути рационального исследования лекарственных растительных средств (фармакологические подходы) / В.Г. Пашинский, Т.Н. Поветьева, Л.В. Ратахина // Человек и лекарство: тез. докл. Рос. нац. конгр., Москва, 8-12 апреля 2005 г., М., 2005. – С. 99.
12. Поиск фитопрепаратов и создание на их основе лекарственных форм многофакторного воздействия на воспалительные процессы / В.И. Погорелов [и др.] // Человек и лекарство: тез. докл. Рос. нац. конгр., Москва, 2-6 апреля 2001 г., М., 2001. – С. 604.
13. Шретер, А.И. Результаты и перспективы научных исследований в области создания лекарственных средств из растительного сырья / А.И. Шретер [и др.] // Раст. ресурсы. – 1996. – Т. 22, Вып.3. – С. 435–438.
14. Батеха, Т.И. Терапевтический и фитоэнергетический эффект фитонцидов растений / Т.И. Батеха, А.А Жученко, А.М. Рабинович // Человек и лекарство: тез. докл. Рос. нац. конгр., Москва, 2-6 апреля 2001 г. – М., 2001. – С. 546.
15. Поляк, М.С. Клиническая значимость и методология определения антибиотиков в биосубстратах / М.С. Поляк. – Санкт-Петербург, 1998. – 21 с.
16. Фролова, А.В. Сравнительный анализ антимикробной активности лекарственных растений / А.В. Фролова, А.Н. Косинец, Г.Н. Бузук // Вестн. фармации. – 2006. – № 4. – С. 54–61.
17. Фролова, А.В. Экспериментальный подбор состава лекарственного средства растительного происхождения для местного лечения гнойных ран / А.В. Фролова, А.Н. Косинец, М.Л. Жолнерович, В.Н. Грушин // Ученые записки. – 2009. – Том 45. – Вып. 1. – Ч. 1. – С. 99–103.

Поступила 13.10.2009 г.
Принята в печать 07.12.2009 г.

© РАЗВОДОВСКИЙ Ю.Е., 2009

СУИЦИДЫ И АЛКОГОЛЬНЫЕ ПСИХОЗЫ В БЕЛАРУСИ: АНАЛИЗ ВРЕМЕННЫХ СЕРИЙ

РАЗВОДОВСКИЙ Ю.Е.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Резюме. В настоящей работе проведен сравнительный анализ динамики уровня самоубийств и уровня заболеваемости алкогольными психозами в Беларуси в период с 1970 по 2008 годы. Анализ временных серий свидетельствует о существовании тесной взаимосвязи между динамикой изучаемых показателей. Результаты настоящего исследования подтверждают существование тесной связи между потреблением алкоголя и суицидами на популяционном уровне.

Ключевые слова: *суициды, алкогольные психозы, анализ временных серий, Беларусь.*

Abstract. In the present article dynamics of suicides and alcoholic psychoses morbidity rate in Belarus in 1970-2008 were analyzed employing ARIMA time series analysis. The analysis results testify to close association between suicides and alcoholic psychoses morbidity rate. This study replicates the findings from other settings that suggested close link between alcohol and suicides at the aggregate level.

Существование взаимосвязи между суицидом и злоупотреблением алкоголем в настоящее время не вызывает сомнений [9,11,12]. Исследования на индивидуальном уровне неопровержимо свидетельствуют о том, что суицид является частым спутником злоупотребления алкоголем. Согласно данным отечественных исследователей, 60% умерших от самоубийства и около 40% покушавшихся на него злоупотребляли алкоголем, по крайней мере, в течение последнего года, предшествовавшего суициду [1]. Результаты недавнего исследования, проведенного с помощью метода ретроспективной психологической аутопсии, показали, что 68% мужчин и 29% женщин, покончивших жизнь самоубийством, были проблемными пьяницами либо страдали алкогольной зависимостью [12]. Длительное время исследователи уделяли мало внимания изучению взаимосвязи между алкоголем и суицидом на популяционном уровне. Причиной такого игнорирования было утверждение Дюркгейма об отсутствии такого рода связи [3]. Однако в последние десятилетия были получены убедительные данные, указывающие на то, что изменения общего уровня потребления алкоголя сопровождаются синхронными изменениями уровня суицидов [4,8,13,14]. Причем наиболее отчетливо связь между двумя переменными прослеживается в периоды так называемых натуральных экспериментов, когда доступность алкоголя по каким-либо причинам резко ограничивается. Так, например, уровень суицидов снизился в период «сухого» закона в США [8]. Снижение уровня потребления алкоголя во время второй мировой войны в Швеции и Франции сопровождалось снижением уровня самоубийств

Адрес для корреспонденции: *230009, г.Гродно, Горького, 80, Гродненский медицинский университет. - Разводовский Ю.Е.*

[15]. Блокада Дании в период первой мировой войны привела к дефициту многих продуктов питания, а также алкоголя [18]. Снижение уровня продажи алкоголя в период с 1916 по 1918 годы в 4,4 раза сопровождалось снижением уровня суицидов среди лиц, злоупотреблявших алкоголем, в 5,3 раза, в то время как число самоубийств среди остального населения существенно не изменилось. С помощью анализа временных серий было установлено, что снижение уровня продажи алкоголя сопровождается снижением уровня суицидов в общей популяции на 2,5% [18]. Приведенные данные убедительно показывают, что снижение уровня суицидов в Дании явилось следствием ограничения доступности алкоголя, а не эффектом обстановки военного времени.

Большинство исследователей единодушны во мнении, что алкоголь является ключевым фактором резкого колебания уровня суицидов в славянских республиках бывшего Советского Союза в 80-х и 90-х годах прошлого века [6,14,20,21]. Гипотеза о ключевой роли алкоголя в суицидальной активности на постсоветском пространстве основывается на совпадении тенденций уровня потребления алкоголя и уровня самоубийств. С помощью анализа временных серий, основанного на данных Российской Федерации за период с 1965 по 1999 г.г., было установлено, что повышение уровня потребления алкоголя на 1 литр сопровождается ростом уровня суицидов в общей популяции на 12% (13% среди мужчин и 6% среди женщин) [14]. Тесная связь между потреблением алкоголя и суицидами была показана в Беларуси с использованием данных за период с 1980 по 2005 годы. Было установлено, что увеличение общего уровня потребления алкоголя ассоциируется с ростом уровня суицидов в общей популяции на 6,6% (7,4% среди мужчин и 3,1% среди женщин) [6].

Однако следует иметь в виду существенный потенциальный недостаток проведенных ранее исследований. Дело в том, что определение реального уровня потребления алкоголя представляет собой достаточно сложную в методологическом плане задачу. В этой связи представляется целесообразным использовать в эпидемиологических исследованиях в качестве индикатора приблизительного уровня потребления алкоголя уровень заболеваемости алкогольными психозами. В настоящей работе проведен сравнительный анализ динамики уровня самоубийств и уровня заболеваемости алкогольными психозами в Беларуси в период с 1970 по 2008 годы.

Методы

Уровень самоубийств и уровень заболеваемости алкогольными психозами взяты из отчетов Министерства статистики и анализа Беларуси и представлены в расчете на 100 тыс. населения. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного пакета «STATISTICA» в модуле «Анализ временных серий». Анализ временных лагов использовался в настоящей работе для того, чтобы установить наличие временного запаздывания между трендами уровня заболеваемости алкогольными психозами (независимая переменная) и уровня суицидов (зависимая переменная) и [7].

Результаты и обсуждение

Согласно данным официальной статистики, уровень суицидов в Беларуси в период с 1970 по 2008 годы вырос в 1,6 раза (с 17,6 до 27,8 на 100 тысяч населения), а уровень заболеваемости алкогольными психозами вырос в 3,1 раза (с 6,8 до 21,1 на 100 тыс. населения). Графические данные свидетельствуют о схожести динамики уровня суицидов и уровня заболеваемости алкогольными психозами (рисунок). В течение рассматриваемого временного промежутка можно выделить три периода, когда уровень этих показателей изменялся под влиянием социальных факторов. Первый период с 1985 по 1988 годы ассоциируется с антиалкогольной кампанией, второй период с 1989 по 1996 годы характеризовался социально-экономическим кризисом переходного периода, третий период с 1997 по 2008 годы условно можно назвать периодом социально-экономической стабилизации. В соответствии с данной периодизацией изменялась динамика уровня суицидов и заболеваемости

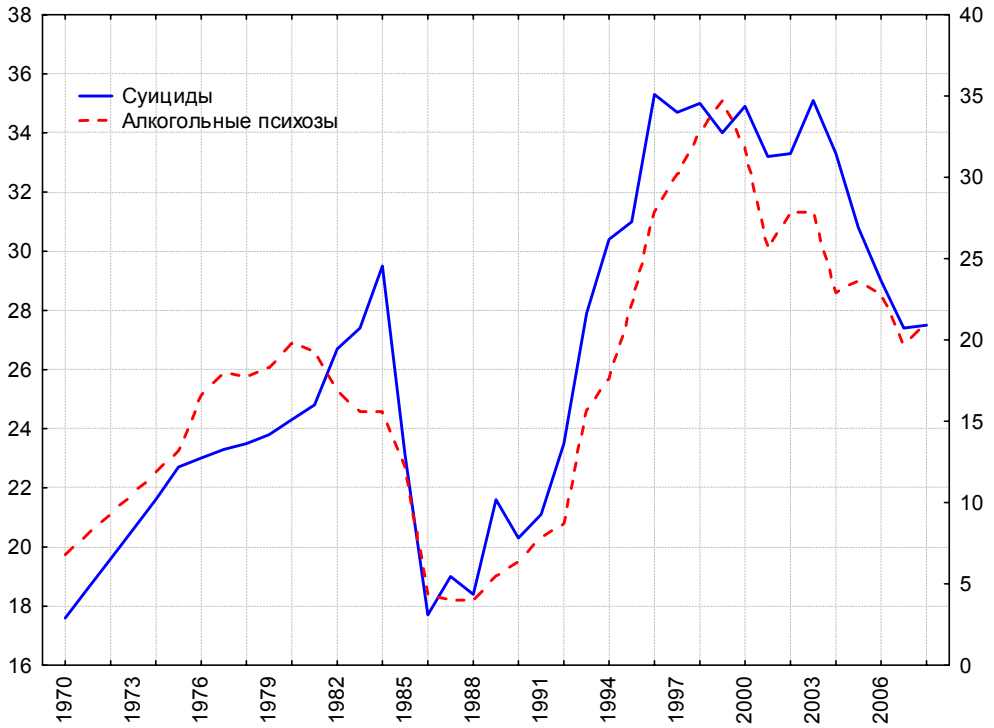

Рис. Динамика уровня суицидов, а также уровня заболеваемости алкогольными психозами в Беларуси в период с 1970 по 2008 годы.

алкогольными психозами. Уровень этих показателей рос в 70-х, первой половине 80-х годов, снизился в середине 80-х годов, а затем резко вырос в конце 80-х, начале 90-х годов. На протяжении последнего десятилетия рассматриваемого периода наблюдалась тенденция к снижению уровня суицидов и уровня заболеваемости алкогольными психозами.

Корреляционный анализ Спирмана свидетельствует о существовании тесной связи между динамикой изучаемых показателей ($r = 0,92$; $p < 0,000$). Эта связь описывается уравнением линейной регрессии следующего вида: $y = 16,2 + 0,60x$; $R^2 = 0,85$; $p=0,000$, где y – уровень суицидов, x – уровень заболеваемости алкогольными психозами. Данное уравнение описывает 85% вариаций зависимой переменной и характеризуется высокой достоверностью. С целью более глубокого изучения динамики этих показателей была применена современная техника анализа временных рядов. Визуальный анализ графических данных свидетельствует о том, что изучаемые временные ряды не являются стационарными, поскольку имеют выраженный линейный, а также S-образный тренды. Следует отметить, что динамика изучаемых показателей, по сути, является «смесью», т.е. процессом, у которого различные участки траектории сформированы при разных условиях, что существенно осложняет анализ. С целью удаления тренда был применена процедура дифференцирования. Анализ рядов, полученных с помощью простого разностного оператора первого порядка, свидетельствует, что их можно рассматривать как стационарные. Анализ автокорелляционной функции свидетельствует, что остатки ведут себя как последовательность независимых одинаково распределенных случайных величин. После удаления детерминированной составляющей мы можем оценить связь между двумя «выбеленными» временными сериями. Анализ кросскорреляционной функции свидетельствует о существовании статистически значимой связи между двумя временными сериями на нулевом лаге ($r = 0,66$; $SE = 0,17$). Анализ распределенных лагов преобразованных временных рядов уровня суицидов и уровня заболеваемости алкогольными психозами также пока-

Таблица

Характеристика лаговых коэффициентов регрессии анализа распределенных лагов

Lag	Regres Coeff	Standard Error	t	p
0	0,49	0,12	4,07	0,000
1	0,01	0,13	0,10	0,916
2	-0,06	0,13	-0,49	0,622
3	0,00	0,12	0,01	0,988

зал, что между ними существует достоверная взаимосвязь на нулевом лаге (таблица).

Результаты анализа временных серий свидетельствуют о существовании тесной связи между динамикой уровня заболеваемости алкогольными психозами и уровня суицидов на нулевом лаге. На этом основании мы можем говорить, что независимая переменная (заболеваемость алкогольными психозами как индикатор уровня потребления алкоголя) влияет на зависимую (суициды), при этом эффект временного запаздывания между двумя переменными отсутствует. Характерно, что временной лаг между двумя «сырыми» временными рядами, существовавший во второй половине 80-х – первой половине 90-х годов, полностью исчез после их дифференцирования.

Следует обратить внимание на дивергенцию трендов изучаемых показателей в первой половине 80-х годов прошлого века. Снижение уровня заболеваемости алкогольными психозами в этот период, очевидно, было обусловлено созданием самостоятельной наркологической службы в 1976 году. По всей видимости, улучшение лечебно-профилактической работы привело к снижению заболеваемости алкогольными психозами. Имеющее место расхождение трендов уровня суицидов и уровня заболеваемости алкогольными психозами указывает на то, что данные показатели помимо уровня потребления алкоголя могут быть подвержены влиянию каких-то дополнительных переменных.

Несмотря на существование тесной связи между изучаемыми показателями, мы не можем с абсолютной уверенностью отвергнуть предположение, что схожая их динамика является следствием влияния какого-то общего фактора, т.е., что эти тренды являются совпадающими, а не взаимосвязанными. Некоторые эксперты полагают, что главным фактором резкого роста уровня суицидов, а также уровня связанных с алкоголем проблем в первой половине 90-х годов прошлого века был психосоциальный дистресс, вызванный социально-экономическим кризисом [18, 20, 21]. Следует отметить, что динамика уровня суицидов в 90-х годах прошлого века укладывается в классическую теорию стресса: резкий рост с последующей фазой адаптации и тенденцией к снижению этого показателя. Однако то обстоятельство, что в первой половине 90-х годов темпы прироста уровня САК-позитивных суицидов значительно опережали темпы прироста САК-негативных суицидов свидетельствует в пользу алкогольной гипотезы [6]. Кроме того, синхронное снижение уровня заболеваемости алкогольными психозами и суицидов в период антиалкогольной кампании 1985-1988 годов говорит о том, что алкогольный фактор является главной детерминантой колебания уровня суицидов на протяжении рассматриваемого периода.

Шведский исследователь T. Norstrom предположил, что связь между алкоголем и суицидом на популяционном уровне будет более тесной в «сухой» алкогольной культуре с низким общим уровнем потребления алкоголя и высоким удельным весом абстинентов, нежели в «мокрой» алкогольной культуре [15]. Для этого имеется несколько предпосылок. Во-первых, поскольку в «сухой» культуре удельный вес многопьющих в общей популяции меньше, то среди лиц, зависимых от алкоголя, предположительно преобладают алкоголики второго типа алкоголизма по Клонингеру, т.е. лица с генетической предрасположенностью к агрессивному, аутоагрессивному и антисо-

циальному поведению. Во-вторых, в «сухой» культуре лица, злоупотребляющие алкоголем, подвержены большей стигматизации и поэтому менее социально интегрированы. Кроме того, в «сухой» культуре преобладает интоксикационно-ориентированный стиль потребления алкоголя, который характеризуется употреблением больших доз крепких алкогольных напитков в течение короткого промежутка времени. Как известно, острая алкогольная интоксикация оказывает дизингибирующий эффект, переводя суицидальные мысли в действия [9,11]. Эти теоретические предпосылки были подтверждены результатами анализа временных серий с использованием данных из Франции и Швеции за период с 1930 по 1987 годы, согласно которым более тесная связь между алкоголем и суицидом существует во Франции (3-4% на литр), нежели в Швеции (10% на литр) [15]. Анализ временных серий, основанный на данных из 14 стран Западной Европы, показал существование более тесной связи между уровнем потребления алкоголя и уровнем самоубийств в странах Северной Европы по сравнению со странами Южной Европы, что является подтверждением гипотезы T. Norstrom [16]. Полученные данные, так же, как и результаты предыдущих исследований [4,6], говорят о том, что степень связи между алкоголем и суицидами в Беларуси приблизительно такая же, как и в Скандинавских странах, что не согласуется с гипотезой T. Norstrom, поскольку Беларусь относится к «мокрой» алкогольной культуре. Наиболее вероятной причиной, объясняющей это противоречие, является преобладание в Беларуси интоксикационно-ориентированного паттерна потребления алкоголя. Косвенным подтверждением этому служат результаты исследования, в котором было показано, что уровень суицидов в Беларуси в большей степени ассоциируется с уровнем продажи водки, нежели с общим уровнем продажи алкоголя [17].

Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают литературные данные относительно существования тесной связи между уровнем суицидов и уровнем заболеваемости алкогольными психозами на популяционном уровне. Полученные данные косвенно свидетельствуют в пользу гипотезы, согласно которой важной детерминантой высокого уровня суицидов в Беларуси является высокий уровень потребления алкоголя, а также интоксикационно-ориентированный стиль его потребления. В этой связи национальная стратегия профилактики суицидов должна предусматривать снижение уровня потребления алкоголя.

Литература

1. Амбрумова, А.Г. Клиника и профилактика аутоагрессивного поведения при алкоголизме. / А.Г. Амбрумова, Е.А. Чуркина. – М. 1980. – С. 16.
2. Гелда, Т.С. Алкогольное опьянение и самоубийства: взаимосвязь с полом и возрастом. / Т.С. Гелда, Ю.А. Гусаков // Белорусский медицинский журнал. – 2007. – № 1(19). – С. 1-3.
3. Дюркгейм, Э. Самоубийство. Социологический этюд. / Э. Дюркгейм. – СПб., 1998. – С. 360.
4. Разводовский, Ю.Е. Алкоголь и суициды: популяционный уровень взаимосвязи. / Ю.Е. Разводовский / / Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. - 2004. – N. 2: - С. 48-52.
5. Разводовский, Ю.Е. Острая алкогольная интоксикация как фактор риска суицида. / Ю.Е. Разводовский, В.В. Дукорский // Психиатрия. – 2008. – №2. – С. 16-19.
6. Разводовский, Ю.Е. Потребление алкоголя и суициды в Беларуси: сравнительный анализ трендов. / Ю.Е. Разводовский // Медицинская панорама. – 2009. – №5. – С. 58-60.
7. Box, G.E.P. Time Series Analysis: forecasting and control. / G.E.P. Box, G.M. Jenkins. – London. Holden-Day Inc, 1976. – P. 185.
8. Caces, P. Time series analyses of alcohol consumption and suicide mortality in the US, 1984-1987. J. / P. Caces, T. Harford // Studies Alcohol. – 1998. –N. 59. – P. 455-461.
9. Cherpitel C.J. Acute alcohol use and suicidal behavior: a review of the literature. / C.J. Cherpitel, L.G. Borges, H.C. Wilcox // Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2004. – Vol. 28. – N 5. – P. 18-28.
10. Edwards, G. Alcohol Policy and the Public Good. / G. Edwards, P. Anderson, T. Bobak. – Oxford University Press. 1994. – P. 435.
11. Hufford, MR. Alcohol and suicidal behavior. / MR. Hufford // Clin Psychol Rev. – 2001. Vol. 21. – P. 797-811.
12. Kolves, K. The role of alcohol in suicide: a case-control psychological autopsy study. / K. Kolves, A.Varnik, L. Tooding, D. Wasserman // Psychological Medicine. – 2006. – N. 4. – P. 1-8.

13. Lester, D. The association between alcohol consumption and suicide and homicide rates: a study of 13 nations. / Lester, D. // Alcohol and Alcoholism. – 1995. – N. 13. – P. 98-100.
14. Nemtsov, A.V. Suicides and alcohol consumption in Russia, 1965-1999. / A.V. Nemtsov, // Drug and Alcohol Dependence. – 2003. – N. 71. – P. 161-168.
15. Norstrom, T. Alcohol and suicide: a comparative analysis of France and Sweden. / T. Norstrom // Addiction. – 1995. – 90. – 1463-1469.
16. Ramstedt, M. Alcohol and suicide in 14 European countries. / M. Ramstedt // Addiction. – 2001. –Vol. 96. – P. 59-75.
17. Razvodovsky, Y.E. The association between the level of alcohol consumption per capita and suicide rate: results of time-series analysis. / Y.E. Razvodovsky // Alcoholism. – 2001. – N. 2. P. – 35-43.
18. Skog, O.J. alcohol and suicide in Denmark 1911-24 – experiences from a "natural experiment". / O.J. Skog // Addiction. 1993. 88. 1189-1193.
19. Stone, R. Stress: The invisible hand in Eastern Europe's death rates. / R. Stone // Science. – 2000. – Vol. 288. – P. 1732-1733.
20. Varnik, A. Do alcohol restriction reduce suicide mortality? / A. Varnik, K. Kolves, M. Vali // Addiction. – 2006. – Vol. 102. – P. 251-256.
21. Wasserman, D. Female suicides and alcohol consumption during perestroika in the former USSR. / D. Wasserman, A.E. Varnic, G. Eklund // Acta Psychiatr. Scand. Suppl. – 1998. – Vol. 394. – P. 26-33.

Поступила 17.09.2009 г.
Принята в печать 07.12.2009 г.

© КУХТОВА Н.В., 2009

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С КОЖНЫМИ И ВЕНЕРИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

КУХТОВА Н.В.

УО «Витебский государственный университет им. П.М. Машерова»

Резюме. В статье рассматриваются психологические аспекты изучения отношения кожно-венерических больных к своему заболеванию и возникновения психических состояний в связи с ними. Проведенное исследование позволило выявить особенности проявления психических состояний у респондентов. В статье раскрыты отличительные и схожие психологические особенности больных венерическими и кожными заболеваниями. На основании данных сравнительного анализа по полу был выделен ряд показателей, по которым мужчины отличаются от женщин проявлениями астенического состояния, тревожности, фрустрации, обсессивно-фобического и сензитивного типа. Было также установлено, что больные кожными заболеваниями отличаются от венерических ригидностью, апатическим, эйфорическим и эргопатическим типами отношения к заболеванию.

Ключевые слова: *дерматовенерологические больные, типы отношения к заболеванию, психические состояния.*

Abstract. This article is devoted to psychological aspects of studying the attitude of the dermatovenereal patients to their disease and the development of psychic conditions in connection with them. The research carried out allowed to reveal some psychic conditions of the respondents. The article describes distinctive and similar psychological features of the dermatovenereal patients. With the help of comparative sex analysis it has been determined that there are certain differences between men and women in the manifestation of asthenic condition, the state of anxiety, frustration, obsessive-phobic and sensitive types. It was also found that patients with skin diseases differ from venereal patients in rigidity, apathetic, euphoric, ergoapathetic types of attitude towards the disease.

Известно, что контроль за ситуацией по распространению инфекций, передаваемых половым путем, и кожных заболеваний является не только медицинской, но и социально-психологической проблемой, поэтому исследования в данном направлении во многом могут стать определенно значимыми в принятии управленческих решений, направленных на снижение эпидемического процесса при инфекциях, передаваемых половым путем, и кожных заболеваниях.

Адрес для корреспонденции: *210034, г. Витебск, ул.1-ая Шумилинская, 12-2, д.тел. 8 (0212) 35-52-96, моб. +375 33 3067827, e-mail: zvetok@tut.by. – Кухтова Н.В.*

Немаловажной особенностью второй половины XX века является существенное изменение структуры заболеваемости человека, в частности болезней кожи. Течение кожных заболеваний с многочисленными рецидивами, как правило, приводит к чрезмерному напряжению реактивных сил организма, это влечет за собой возникновение физических и психологических нарушений с развитием признаков, характерных для синдрома хронической усталости с астенической симптоматикой (расстройство сна и аппетита, явления депрессии и др.), что является фоном снижения качества жизни [1, 2]. Так, в настоящее время продолжает оставаться высоким уровень заболевае-

мости инфекциями, передаваемыми половым путем, и кожными заболеваниями, что представляет актуальную проблему современного здравоохранения. (Кубанова А.А. с соавт., Скрипкин Ю.К., Кисина В.И., Васильев М.М. с соавт., Fleming D. M. et al., Koumans E. H. et al.). Уровень заболеваемости половыми инфекциями среди различных контингентов населения различен и отличается в отдельных группах в значительных пределах (Яцуха М.В.) [3].

Так, состояние и динамика венерических заболеваний в РБ является в определенной мере индикатором социального здоровья. Число больных, зарегистрированных в учреждениях МЗ РБ в 1996 г., было в 152 раза выше, чем в 1988 г. С 1997 г. идет постепенное снижение заболеваемости, и в 2000 г. было зарегистрировано в 2 раза меньше больных, чем в 1996 г., в 2005 г в учреждениях МЗ РБ было зарегистрировано 3200 новых случаев заражения венерическими заболеваниями (32,7 сл./ 100 тысяч жителей). Это означает, что в Республике Беларусь ситуация остается относительно напряженной [4, 5, 6].

Как отмечает Кулаков В. И., причиной бесплодных браков являются инфекции, передаваемые половым путем [2]. Данное положение не благоприятствует демографической ситуации, приводит к снижению численности населения, в основном молодого, трудоспособного. На сегодняшний день недостаточно учитываются психические состояния при лечении больных кожными и венерическими заболеваниями.

Так, если в российской и отечественной литературе личностные характеристики больных с различными типами отношения к болезни описаны, то исследования, направленные на определение взаимосвязи психических состояний с типами отношения к заболеванию, изучены недостаточно. В том числе существуют лишь единичные работы по сравнению больных кожными заболеваниями с венерическими [7]. При этом актуальность исследования рассматриваемой проблемы диктуется необходимостью дифференцированных подходов к коррекции отношения больных к собственному заболеванию и проводимой с ними работой.

Целью исследования явилось изучение психических состояний больных кожными и венерическими заболеваниями и их отношения к заболеванию.

Методы

Для достижения цели исследования были выбраны следующие методы: анализ и обобщение литературных источников по теме исследования, анализ анамнестических данных и медицинской документации, психодиагностика (анкетирование, опрос), количественно-качественный анализ данных.

Для решения конкретных эмпирических задач были использованы следующие методики: разработанная анкета, которая позволила получить анамнестические данные о больных; методика диагностики психических состояний (Г. Айзенк), личностный опросник Бехтеревского института (ЛОБИ), шкала астенического состояния (Л. Д. Малковой и адаптирована Т. Г. Чертовой) [8, 9, 10]. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием прикладной программы SPSS 10: непараметрические тесты Манна-Уитни и Краскалла-Уоллиса.

Выборка привлеченных к исследованию лиц составила 60 человек, из них 30 человек с кожными заболеваниями и 30 – с венерическими заболеваниями.

Результаты

Анализ анкетных данных 60 больных дерматовенерологическими заболеваниями показал, что возраст обследованных колебался от 16 до 56 лет. Возраст у людей с кожными заболеваниями распределился следующим образом: больные в возрасте 16-19 лет составили 10%; 20-29 лет – 26,6; 30-39 лет – 33,4%; 40-49 лет – 20%; 50-56 лет – 10%. У венерических больных возраст от 16 до 19 лет составил 13,3%; 20-29 лет – 30%; 30-39 лет – 36,8%; 40-49 лет – 13,3%; 50-56 лет – 6,6%. Так, основной возраст выборки составляет 30-39 лет. Было установлено, что среди кожных заболеваний чаще всего отмечается псориаз (57%), нейродермит (23 %), экзема (17%) и болезнь Дарье (3%). Среди венерических заболеваний

чаще отмечался сифилис – 60%, трихомоноз – 20%, хламидиоз – 20%.

Семейное положение у больных венерическими заболеваниями, вне зависимости от пола, составило: женатых (замужних) – 43,3%, холостых (незамужних) – 50% и разведенных – 6,7%.

Анализ результатов анкеты позволил установить, что большинство респондентов с венерическими заболеваниями (50%) имеют среднее специальное (незаконченное высшее) образование; высшее – 30%, среднее – 20%, в свою очередь больные кожными заболеваниями имеют высшее образование – 23,3%, среднее специальное – 73,3%, среднее – 3,3%.

Таким образом, выборка наиболее представлена респондентами, имеющими среднее образование (или незаконченное высшее), что можно объяснить тем, что люди, не имеющие достаточно высокого образовательного уровня, живут в нестабильном социальном положении.

Источником получения профессиональной информации о дерматовенерологических заболеваниях у 66,7% больных была консультация специалиста, у 23,3% – специальная литература и 10% – беседы с другом (подругой).

Дополнительный анализ данных больных венерическими заболеваниями показал, что первые сексуальные отношения у женщин чаще всего начинались в 16 лет (40%), а у мужчин – в 14 и 16 лет (26,7 % соответственно). При этом женщины до 18 лет начинают половую жизнь в 60% случаев, а мужчины в 66,6%. Так, более раннее начало половой жизни характерно для мужского пола. Однако, по данным А.А. Фидарова и О.В. Гореловой, в России девушки раньше начинают вести половую жизнь [11]. Следует также отметить, что на момент обследования ранее болели венерическими заболеваниями 13,3% женщин и 20% мужчин. При сообщении диагноза женщины испытывали чаще всего растерянность (26,7%), а мужчины – страх, тревогу, злость и имели свой вариант ответа (20%); и в меньшей степени женщины – испуг, злость (6,7%), мужчины – стыд и испуг (13,3%) соответственно.

Женщины сообщали своим близким о заболевании в 66,7% случаев и к ним изменялись межличностные отношения в 13,3% случаев, и сексуальные – в 46,7%. Мужчины сообщали в 73,3% случаев и изменения в отношениях с близкими им людьми наблюдались в 33,3%, в свою очередь в сексе – в 66,7%. Чаще всего после лечения сексуальные отношения начинали через неделю женщины в 73,3% случаев и мужчины в 66,7%.

Анализ результатов показал, что на респондентов, имеющих кожные заболевания, диагноз повлиял умерено на профессиональную деятельность у женщин и мужчин в 40% случаев, не значительно на женщин в 13,3%, у мужчин в 20%, и «никак» 46,7% и 40% соответственно.

Важным является мнение других людей для женщин в 60% случаев, и для мужчин – в 53,3%, не значимым данных факт будет для 13,3% женщин и 40% мужчин и ответ «иногда» был зафиксирован в 26,7% случаев у женщин и 6,7% у мужчин.

Результаты исследования психических состояний показывают, что астеническое состояние у венерических больных чаще всего отсутствует, а при кожных заболеваниях наблюдается слабая астения только у женщин. В остальных случаях отмечается умеренная астения.

При изучении тревожности была выявлена следующая тенденция: при венерических заболеваниях высокий уровень тревожности наблюдается у женщин в 33,3% случаев, в отличие от мужчин (0%), средний уровень тревожности одинаков и составляет 46,7%, низкий уровень чаще всего наблюдается у мужчин – 53,3%, и у женщин – 20%. В свою очередь при кожных заболеваниях высокий уровень тревожности наблюдается и у женщин в 13,4% и у мужчин в 6,7% случаев, средний уровень преобладал у женщин (60%), а низкий у мужчин (60%). В том числе у женщин низкий уровень тревожности составил 26,6%, а средний у мужчин – 33,3% (рис.1).

Результаты данных по изучению фрустрации свидетельствуют о том, что разными являются уровни выраженности фрустрации и по кожным и по венерическим заболеваниям. Высокий уровень данного состояния наблюдается у мужчин, больных венерическими заболеваниями (66,7%), а у женщин в

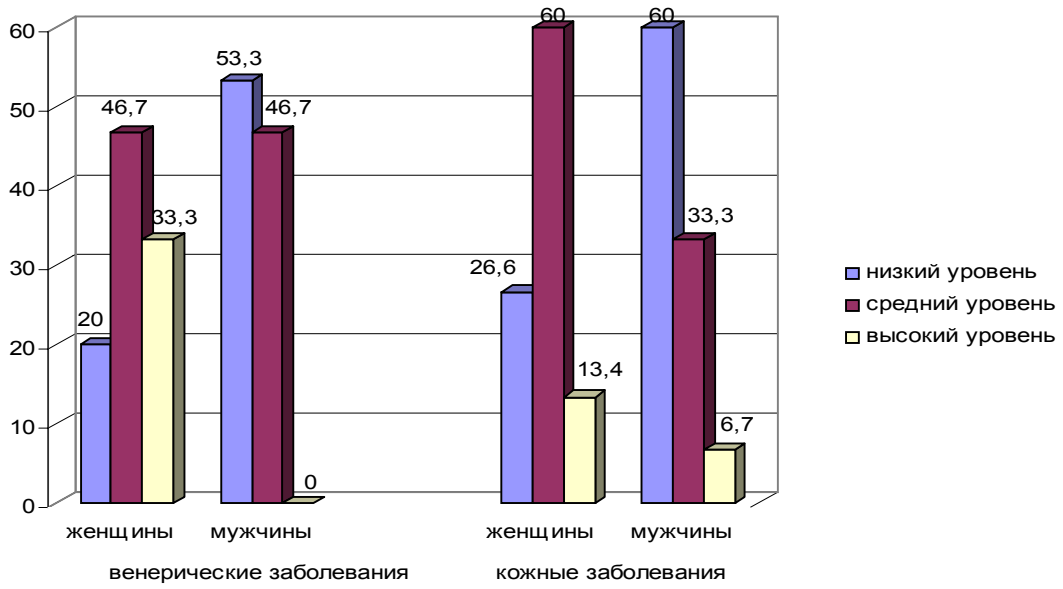

Рис. 1. Выраженность тревожности у больных кожными и венерическими заболеваниями.

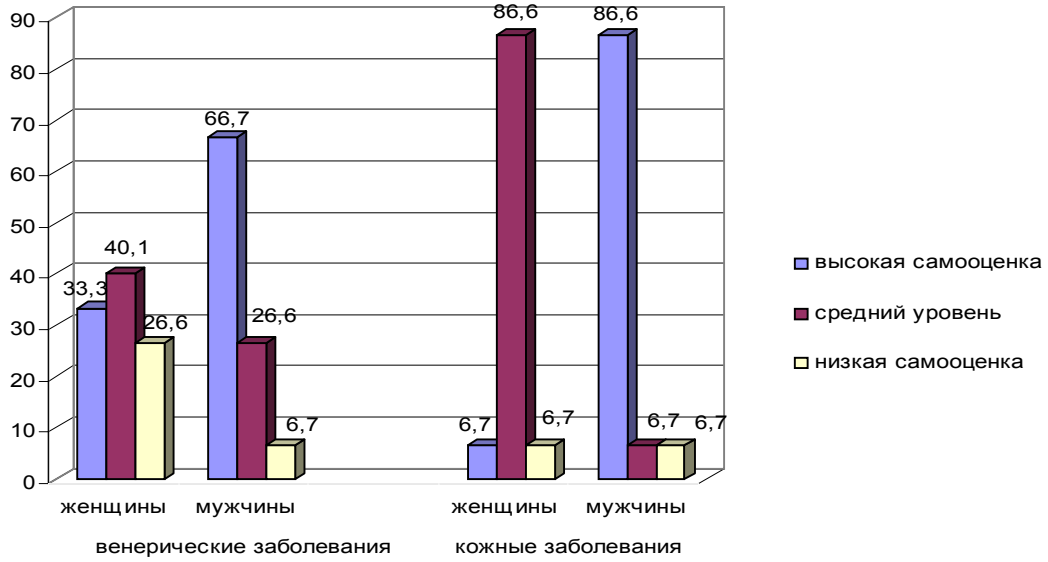

Рис. 2. Выраженность фрустрации у больных кожными и венерическими заболеваниями.

33,3% случаев, то есть больные имеют высокую самооценку, устойчивы к неудачам и не боятся трудностей. Средний уровень фрустрации имеют 26,6% мужчин и 40,1% женщин, низкий уровень фрустрации отмечается в 26,6% случаев у женщин и в 6,7% – у мужчин, т.е. у них низкая самооценка, они избегают трудностей и боятся неудач. При этом у больных кожными заболеваниями наблюдается иная тенденция: в 86,6% случаев женщины имеют средний уровень фрустрации, а мужчины – высокий. В остальных случаях уровень фрустрации составляет 6,7% (рис. 2).

Анализ проявления агрессии (враждебные действия, целью которых является нанесение страдания, ущерба другим; одна из реакций на фрустрацию потребностей и конфликт) показал, что больные кожными и венерическими заболеваниями чаще всего имеют средний уровень агрессии (рис. 3). Также как более, так и менее агрессивными являются мужчины с венерическими заболеваниями (20,1%).

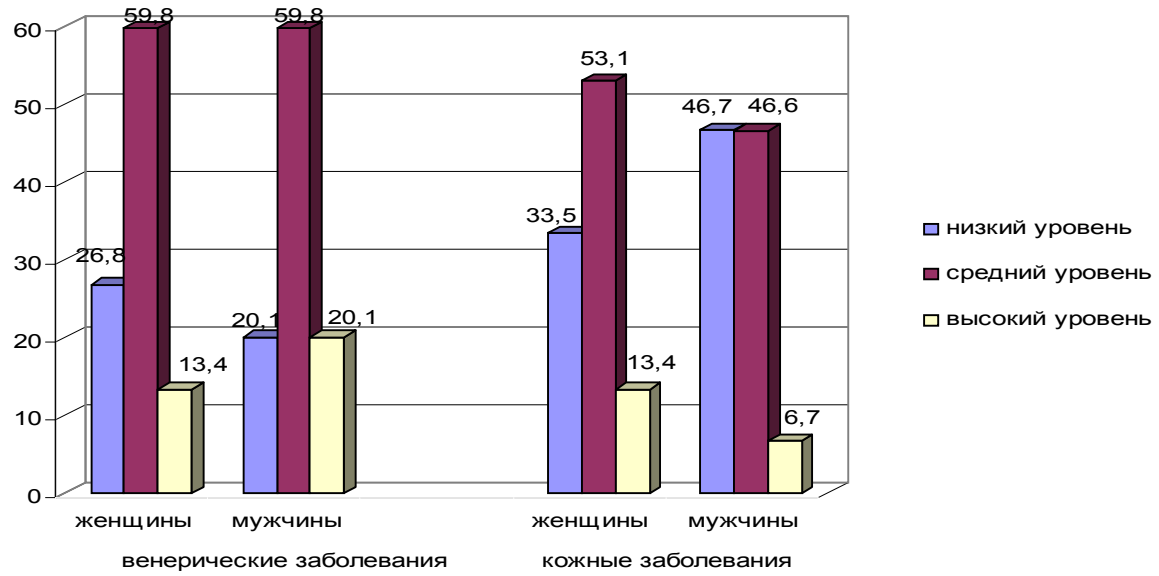

Рис. 3. Выраженность агрессии у больных кожными и венерическими заболеваниями.

Сильно выраженная ригидность наблюдается в редких случаях (рис. 4), в основном преобладает средний уровень. Низкий уровень ригидности также незначителен, кроме мужчин с кожными заболеваниями (40%) и женщин с этими же заболеваниями (20,1%), то есть им свойственна легкая переключаемость (пластичность).

Обсуждение

Статистическая обработка данных с помощью непараметрического теста Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок позволила установить, что достоверные различия существуют при сравнении больных кожными и венерическими заболеваниями по показателям: ригидность (p J 0,1), ипохондрический тип (p J 0,1), апатический тип (p J 0,1), эйфорический тип (p J 0,05), эргопатический тип (p J 0,1) (таблица 1).

Так, сравнительный анализ по заболеваниям показал, что у людей с кожными заболеваниями ниже уровень ригидности, и им в меньшей степени присущ ипохондрический и апатический тип отношения к собственному заболеванию, нежели больным венерическими заболеваниями. В то же время в большей степени у больных кожными заболеваниями выражен эйфорический и эргопатический тип, чем при венерических заболеваниях.

Таблица 1

Сравнительный анализ в зависимости от заболевания

Показатели	Заболевание	Mean Rank	Asymp. Sig. (2-tailed)
Ригидность	кожные заболевания	26,33	0,063
	венерические заболевания	34,67	
Ипохондрический тип	кожные заболевания	26,77	0,081
	венерические заболевания	34,23	
Апатический тип	кожные заболевания	27,10	0,079
	венерические заболевания	33,90	
Эйфорический тип	кожные заболевания	34,78	0,054
	венерические заболевания	26,22	
Эргопатический тип	кожные заболевания	34,25	0,09

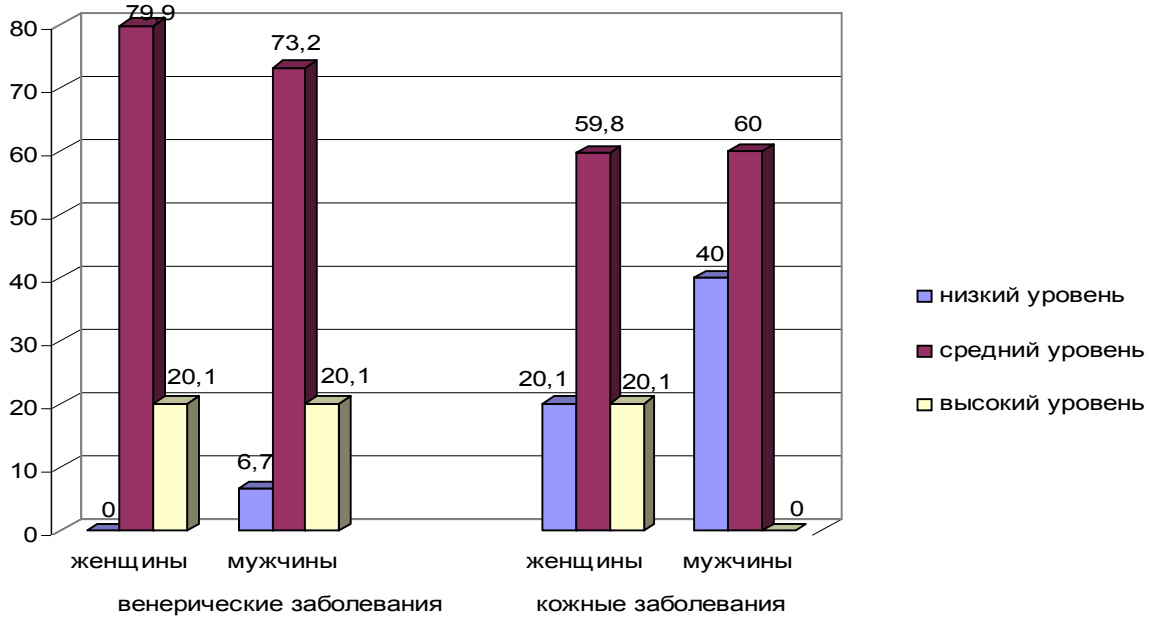

Рис. 4. Выраженность ригидности у больных кожными и венерическими заболеваниями.

Таким образом, по сравнению с больными венерическими заболеваниями у больных кожными выражено сосредоточение на субъективных болезненных и иных неприятных ощущениях. Стремление постоянно рассказывать о них окружающим. На их основе преувеличение действительных и выискивание несуществующих болезней и страданий. Преувеличение побочного действия лекарств, сочетание желания лечиться и неверия в успех, требований тщательного обследования и боязни вреда и болезненности процедур. В то же время у них наблюдается полное безразличие к своей судьбе, к исходу болезни, к результатам лечения. Пассивное подчинение процедурам и лечению при настойчивом побуждении со стороны. Утрата интереса ко всему, что ранее волновало.

У людей с венерическими заболеваниями (по сравнению с кожными) проявляется необоснованно повышенное настроение, нередко наигранное, пренебрежение, легкомысленное отношение к болезни и лечению. Надежда на то, что «само все обойдется». Желание получать от жизни все, несмотря на болезнь. Легкость нарушений режима, хотя эти нарушения могут неблагоприятно сказываться на течении болезни.

Сравнительный анализ по полу показал, что существуют достоверные различия по показателям: астеническое состояние ($p < 0,05$), тревожность ($p < 0,01$), фрустрация ($p < 0,001$), апатический ($p < 0,1$), обсессивно-фобический ($p < 0,01$) и сенситивный тип отношения к болезни ($p < 0,05$) (табл. 2).

Так, женщинам (по сравнению с мужчинами) в большей мере присуще астеническое состояние, повышенная склонность испытывать беспокойство в самых различных жизненных ситуациях, они более фрустрированы, то есть у них наблюдаются различные отрицательные переживания: разочарование, раздражение, тревога, отчаяние. При полном безразличии к своей судьбе, к исходу болезни, к результатам лечения наблюдается пассивное подчинение процедурам и лечению при настойчивом побуждении со стороны. У них происходит утрата интереса ко всему, что ранее волновало. В то же время у них проявляется тревожная мнительность, прежде всего, это касается опасений не реальных, а маловероятных осложнений болезни, неудач лечения, а также возможных (но малообоснованных) неудач в жизни, работе, семейной ситуации в связи с болезнью. Воображаемые опасности волнуют более, чем реальные. Защитой от тре-

Таблица 2

Сравнительный анализ в зависимости от пола

Показатели	Пол	Mean Rank	Asymp. Sig. (2-tailed)
Шкала астенического состояния	женщины	36,88	0,005
	мужчины	24,12	
Тревожность	женщины	37,33	0,002
	мужчины	23,67	
Фрустрация	женщины	39,22	0,000
	мужчины	21,78	
Апатический	женщины	33,93	0,077
	мужчины	27,07	
Обсессивно-фобический	женщины	36,92	0,003
	мужчины	24,08	
Сенситивный	женщины	34,87	0,047

воги становятся приметы и ритуалы. Чрезмерная озабоченность возможным неблагоприятным впечатлением, которое могут произвести на окружающих сведения о болезни. Могут проявляться опасения, что окружающие станут их избегать, считать неполноценными, пренебрежительно или с опаской относиться к ним, распускать сплетни или неблагоприятные сведения о причине и природе болезни. Также может наблюдаться боязнь стать обузой для близких из-за болезни и неблагожелательного отношения с их стороны в связи с этим.

Сравнительный анализ данных по уровню образования позволил выявить, что в большей степени агрессия присуща больным с кожными и венерическими заболеваниями со средним образованием, далее с высшим и в меньшей степени со средним специальным. Ипохондрический тип отношения к заболеванию чаще всего отмечается у людей со средним образованием и реже у больных с высшим и средним специальным образованием. Также паранойяльный тип наблюдается в основном при среднем образовании (табл. 3).

Заключение

Таким образом, сравнительный анализ показал, что больные кожными заболеваниями отличаются от венерических по показателям: ригидности, апатическому, эйфорическому, эргопатическому типам отношения к заболеванию. Мужчины от женщин имеют различия по таким показателям, как астеническое состояние, тревожность, фрустрация, обсессивно-фобический и сензитивный типы. В зависимости от уровня образования дерматовенерологические больные отличаются по

Таблица 3

Сравнительный анализ в зависимости от образования

Показатели	Образование	Mean Rank	Asymp. Sig. (2-tailed)
Агрессия	высшее	34,00	0,009
	среднее специальное (н/в)	25,89	
	среднее	46,86	
Ипохондрический тип	высшее	28,91	0,079
	среднее специальное (н/в)	28,68	
	среднее	43,79	
Паранойяльный тип	высшее	25,88	0,043
	среднее специальное (н/в)	29,80	
	среднее	44,79	

выраженности агрессии, ипохондрическому и паранойяльному типу отношения к заболеванию.

Полученные результаты исследования могут быть использованы при психологической помощи больным кожными и венерическими заболеваниями.

Литература

1. Адаскевич, В. П. Индекс качества жизни в дерматологических исследованиях / В. П. Адаскевич, В. П. Дуброва, А. В. Пуртов // Российский журн. кожных и венерических болезней. – 2003. – № 4. – С. 42-44.
2. Львов, А. И. XI Международный конгресс по психодерматологии / А. И. Львов, В. И. Фролова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005.– № 6. – С. 83.
3. Тихонова, Л. И. Эпидемиологическая ситуация с ЗППП в России / Л. И. Тихонова // Заболевания, передаваемые половым путем. – 1995. – № 4. – С. 15-21.
4. Барабанов, Л. Г. Эпидемиологическая ситуация по венерическим болезням в Беларуси / Л. Г. Барабанов, А. Л. Навроцкий, А. Л. Барабанов // Медицинская панорама. – 2002. – № 1. – С. 9-11.
5. Навроцкий, А. Л. Проблемы профилактики ИППП в Республике Беларусь и пути их решения / А. Л. Навроцкий // Патогенез, диагностика, терапия и профилактика ИППП и кожных болезней: мат. пленума Белорус. науч. мед. о-ва врачей дерматологов и венерологов, Полоцк, 28 июня 2000 г. – Мн., 2000. – С. 35-37.
6. Панкратов, В. Г. Заболеваемость сифилисом, ВИЧ-инфекцией и другими ИППП в Республике Беларусь: исторические, эпидемиологические и прогностические аспекты / В. Г. Панкратов, А. Л. Навроцкий, О. В. Панкратов // Белорусский медицинский журнал. – 2002. – № 2. – С. 2-6.
7. Адаскевич, В. П. Психологическое сопровождение пациента в дерматологии (некоторые советы психолога) / В. П. Адаскевич, В. П. Дуброва // Российский журн. кожных и венерический болезней. – 2003. – № 1. – С.51-56.
8. Личко, А. Е. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике / А. Е. Личко, М. М. Кабанов, В. М. Смирнов. – Мн., 1983. – С. 102-115.
9. Малкина-Пых, И. Г. Психосоматика: справочник практического психолога / И. Г. Малкина-Пых. – М.: Изд-во Эксмо, 2005. – 992 с.
10. Папий, Н. А. Кожные заболевания: психодиагностика и психокоррекция / Н. А. Папий. – Мн., 2001. – 172 с.
11. Фидаров, А. А. Социально-личностная характеристика несовершеннолетних, больных сифилисом, гонореей и трихомонозом / А. А. Фидаров, О. В. Горелова // Вестник дерматологии и венерологии. – 1997. – № 5. – С. 55-56.

Поступила 01.10.2009 г.
Принята в печать 07.12.2009 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УПРАВЛЕНИЕ КАЧЕСТВОМ ОБУЧЕНИЯ СТУДЕНТОВ НА КАФЕДРЕ КЛИНИЧЕСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ ВГМУ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕЙТИНГОВОЙ СИСТЕМЫ

ГЕНЕРАЛОВ И.И., ЗУБАРЕВА И.В., БЕРЕНШТЕЙН Т.Ф., ЖЕЛЕЗНЯК Н.В., ДАНЮЩЕНКОВА Н.М., ОКУЛИЧ В. К., ФРОЛОВА А.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. В работе показано значение рейтинговой системы оценки знаний студентов по микробиологии, вирусологии и иммунологии для управления качеством обучения. Рейтинговая система оценки знаний на кафедре клинической микробиологии представляет собой комплекс организационных, учебных и контрольных мероприятий, которые базируются на учебно-методическом обеспечении всех видов деятельности кафедры. Авторы предлагают положение об итоговом рейтинге при обучении на кафедре микробиологии, который заключается в выставлении экзаменационной оценки по предмету, исходя из оценки по практическим навыкам и устному собеседованию. Дополнительно на итоговую оценку на экзамене влияют показатели текущего и итогового рубежного рейтинга студентов. Предложенная рейтинговая оценка знаний студентов по микробиологии, вирусологии и иммунологии не требует сложных математических расчетов и является вполне достаточной для повышения уровня учебной, методической и воспитательной работы кафедры.

Ключевые слова: *оценка знаний, рейтинговая система, медицинская микробиология.*

Abstract. The objectives of this work were to assess the use of students ranking (the so-called «rating system») for quality control and management of microbiology, immunology and virology training at higher medical schools. Students rating score introduced at clinical microbiology department of Vitebsk state medical university comprises the complex of organizing, educational and control measures based on various forms of studying. The developers of the project propose a number of rating regulations according to which the final student's mark is given proceeding from the results obtained while checking practical skills as well as at oral examination in the subject. This final score is strongly influenced by current and colloquia rates. The ranking system is characterized as easy, natural, and transparent being deprived of complex entangled rating calculations. It seems to be relevant as an additional tool to foster the learning of microbiology.

Медицинское образование в 21 веке должно осуществляться на основе научной организации и совершенствования обучения и воспитания с использованием инновационных процессов (1).

Методическая основа образовательной деятельности построена на внедрении современных методик контроля качества учебного процесса, который является неотъемлемой частью инновационных образовательных технологий и обеспечивает подготовку высококвалифицированных врачей и провизоров (5).

Процесс подготовки будущих специалистов в вузе включает обучение, воспитание, развитие студентов, их научно-исследовательскую работу, профессиональную деятельность преподавателей и студентов (2).

Качество обучения определяется выбором форм, методов, средств, которые регулируют педагогический процесс, направленный

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет. – Генералов И.И.*

на конечный результат подготовки будущих врачей, провизоров, стоматологов, способных к самообучению и творческому мышлению.

Для подготовки высококвалифицированных специалистов с высшим медицинским образованием, которые смогут приобретать и совершенствовать свои знания самостоятельно на протяжении всей жизни, необходимо активно внедрять в учебный процесс самостоятельную работу студентов. Управление качеством обучения целесообразно проводить с использованием рейтинговой системы (3).

Считается, что введение рейтинговой системы позволит стимулировать учебно-познавательную деятельность студентов, повышать качество знаний и умений за счет поэтапной и дифференцированной оценки всех видов учебной и научно-исследовательской работы (2, 4).

Рейтинговая система позволяет повысить объективность оценки качества знаний вне зависимости от характера межличностных отношений преподавателей и студентов, изменить направленность мотивации на достижение успеха, то есть снизить элемент субъективизма в педагогическом процессе (4).

Рейтинговая система оценки знаний по медицинской микробиологии

Традиционная система оценки знаний, базирующаяся только на итоговом контроле в форме экзамена или зачета, недостаточно стимулирует систематическую работу студентов. Оценка, получаемая студентом на экзамене, в некоторой степени зависит от ряда случайных фактов (выбора билета, психологического и физического состояния студента и экзаменатора и др.). При такой системе нет достаточной дифференцировки в оценке знаний и умений обучаемых, а также практически отсутствует соревновательность между студентами в овладении знаниями. В то же время текущая и итоговая оценка в ряде случаев не отражает творческие возможности студентов, способность к получению и использованию теоретических знаний на практике. Традиционная система оценки знаний также не стимулирует углубленного изучения студентами предмета, овладение методами не только в рамках программы, участие в научной и научно-практической деятельности. Эти и некоторые другие соображения побуждают по опыту многих зарубежных и отечественных вузов обратиться к рейтинговой системе оценки успеваемости.

Основными целями введения рейтинговой системы являются: стимулирование повседневной систематической работы студентов; снижение роли случайных факторов при сдаче экзаменов и зачетов; повышение состязательности в учебе путем определения реального места, которое занимает студент среди сокурсников в соответствии со своими успехами; повышение мотивации студентов к освоению профессиональных программ на базе более высокой дифференциации оценки результатов их учебной работы; создание объективных критериев при определении кандидатов на продолжение обучения (ординатура, аспирантура и т.д.); но и как всякая система, не исключает возможности протежирования не очень способных и не очень прилежных студентов.

Рейтинговая система оценки знаний студентов по микробиологии, вирусологии и иммунологии представляет собой комплекс организационных, учебных и контрольных мероприятий, базирующихся на учебно-методическом обеспечении всех видов деятельности по данному предмету. Это итоговая оценка результатов всех видов деятельности студента за каждый семестр.

Рейтинговая система вводится на кафедре клинической микробиологии для студентов лечебного, фармацевтического и стоматологического факультетов с целью стимулирования и активизации текущей работы студентов, повышения объективности оценки их знаний, умений и навыков, обеспечения четкого контроля за ходом учебного процесса.

Рейтинговая система направлена на высококачественную подготовку специалистов, глубокое усвоение студентами изучаемого материала и включает всестороннюю оценку работы студентов в семестре, а также ее учет при выставлении итоговой оценки на экзамене. При этом повышается объективность итоговой экзаменационной оценки, усилива-

ется ее зависимость от результатов ежедневной работы студентов в течение семестра, снижается роль случайных факторов при сдаче экзаменов и зачетов.

При использовании рейтинговой системы на кафедре клинической микробиологии успеваемость студентов оценивается в ходе текущего, рубежного и итогового контроля на курсовом экзамене. Текущий контроль осуществляется в течение семестра на каждом лабораторном занятии в форме устных фронтальных опросов, тестов, рефератов. Рубежный контроль проводится на итоговых занятиях по разделам «Морфология и физиология микроорганизмов, санитарная бактериология, генетика», «Иммунология», «Общая и частная вирусология, бактериофагия», «Частная бактериология» в виде компьютерного тестирования, письменных работ или устного опроса.

Итоговый контроль представляет собой курсовой экзамен в период сессии и проводится трехэтапно. На первом этапе экзамена осуществляется компьютерное тестирование, далее студенты сдают экзамен по практическим навыкам, следующим этапом является устное собеседование.

Рейтинговая оценка как интегральный показатель формируется на основе оценки знаний студента в ходе итогового текущего, итогового рубежного и итогового контроля на курсовом экзамене. Оценка по всем видам деятельности выставляется по 10-балльной шкале.

Мы ознакомились с положениями об итоговом рейтинге студента в Белорусском государственном университете, Белорусском государственном экономическом университете, на ряде кафедр ВГМУ. Руководствуясь «Положением о курсовых экзаменах и зачетах в высших учебных заведениях» (Приказ Министерства образования Республики Беларусь от 22.08.1994 г. №235-А) как основным нормативным документом, определяющим порядок установления итоговой оценки студенту при освоении учебной дисциплины (микробиологии, вирусологии, иммунологии на лечебном, фармацевтическом и стоматологическом факультетах), и с учетом распоряжения по ВГМУ о разработке рейтинговой методики оценки знаний студентов, кафедра клинической микробиологии разработала и утвердила следующую методику выставления экзаменационной оценки по предмету (итоговый рейтинг) с учетом индивидуального рейтинга студента.

1. Согласно Положению о проведении экзаменационной сессии в ВГМУ экзаменационная оценка выставляется как средняя по 10-балльной системе, исходя из оценки по практическим навыкам и по устному собеседованию.

Этот показатель является основным для итоговой оценки (итогового рейтинга) студентов. Дополнительно на итоговую оценку влияют (имеют вес) показатели итогового текущего и итогового рубежного рейтинга студентов.

2. Итоговый текущий рейтинг рассчитывается по 10-балльной системе как среднее из всех текущих оценок студента на лабораторных занятиях в течение 2-х семестров с математическим округлением до целых баллов.

3. Итоговый рубежный рейтинг рассчитывается по 10-балльной системе как среднее из оценок студента на итоговых занятиях в течение 2-х семестров (3 или 4 занятия в зависимости от факультета обучения) с округлением до целых баллов.

Пересдачи итоговых занятий для повышения рейтинга, равно как и попытки повышения уже полученных текущих оценок, не допускаются.

3. Итоговый текущий и рубежный рейтинги влияют на итоговую оценку студента на экзамене добавлением соответствующего количества баллов (вес рейтинга) в итоговую оценку по дисциплине следующим образом:

1) Если студент имеет по итогам учебы округленный рейтинг (текущий либо рубежный) в 10 баллов, то при экзаменационной оценке в 9 баллов ему выставляется оценка 10 баллов.

2) Если студент имеет по итогам учебы округленный текущий рейтинг или округленный рубежный рейтинг в 9 баллов, то ему добавляется к получаемой экзаменационной оценке 1 балл, но не более итоговой экзаменационной оценки в 9 баллов.

3) Если студент имеет по итогам учебы округленный текущий рейтинг или округленный рубежный рейтинг 8 баллов, то ему добавляется к получаемой экзаменационной оценке 1 балл, но не более итоговой экзаменационной оценки в 8 баллов. Оценка в 9 или 10 баллов данному студенту выставляется только по итогам экзамена (навыки/собеседование) без учета текущих рейтингов.

4) П.п. 2 и 3 настоящего положения вступают в силу только в случае получения студентом оценки на экзамене не менее 7 баллов (как средней из оценки по практическим навыкам и по устному собеседованию).

5) Студентам, имеющим текущие и рубежные рейтинги 7 баллов и менее, итоговая оценка на экзамене выставляется как средняя из экзаменационной оценки по практическим навыкам и по устному собеседованию.

6) Студенты, занимающиеся на 7-10 баллов по текущему и рубежному рейтингу и принимающие активное участие в студенческом научном творчестве (НИРС), имеют право на творческий рейтинг. Он заключается в увеличении итоговой экзаменационной оценки на 1 балл независимо от ее текущего уровня. Творческий рейтинг студенту устанавливается заведующим кафедрой по представлению научного руководителя (супервайзера) данного студента и утверждается на совещании кафедры. Для получения творческого рейтинга студент должен подготовить работу на студенческую научную конференцию, включая доклад по теме исследования с публикацией полученных результатов.

В исключительных случаях для студентов, максимально проявивших себя в студенческом научном творчестве (Лауреатов и обладателей дипломов 1 категории Республиканского итогового конкурса на лучшую студенческую научную работу, соавторов изобретений, активных исполнителей научных проектов по темам ГНТП, ОНТП, ФФИ), согласно Инструкции о порядке организации научно-исследовательской работы студентов высших учебных заведений Республики Беларусь (Постановление Министерства образования Республики Беларусь от 31.01.2006 г. №27, Глава 4) по решению кафедры допускается выставление студенту итоговой оценки по дисциплине в 10 баллов без проведения опроса во время экзамена.

Заключение

Мы считаем, что предложенная нашей кафедрой рейтинговая оценка знаний студентов по микробиологии, вирусологии и иммунологии объективна, не требует сложных математических расчетов и является вполне сбалансированной и достаточной для повышения уровня учебной, методической и воспитательной работы кафедры.

Литература

1. Беренштейн, Т. Ф. Организация самостоятельной работы студентов на кафедре клинической микробиологии / Т. Ф. Беренштейн, И. В. Зубарева // Инновационные подходы к организации педагогического процесса в медицинском ВУЗе: сб. мат. респ. науч.-практ. семинара. – Витебск, 2008. – С. 13-15.
2. Верещагин, Ю. Ф. Рейтинговая система оценки знаний студентов, деятельности преподавателей и подразделений вуза: учебное пособие / Ю. Ф. Верещагин, В. П. Ерунов. – Оренбург: ОГУ, 2003.
3. Лобанов, А. П. Управляемая самостоятельная работа студентов в контексте инновационных технологий / А. П. Лобанов, Н. В. Дроздова // РИВШ. – Минск, 2005.
4. Никольский, М. А. Методические рекомендации по рейтинговой системе оценки знаний / М. А. Никольский, Н. Ю. Коневалова, Н. С. Гурина // Медицинское образование 21 века: мат. междунар. науч. конф. – Витебск, 2005. – С. 244-247.
5. Пионова, Р. С. Педагогика высшей школы: учебное пособие / Р. С. Пионова. – Мн., 2002.

Поступила 29.09.2009 г.
Принята в печать 07.12.2009 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

К 75-ЛЕТИЮ УЧРЕЖДЕНИЯ ОБРАЗОВАНИЯ «ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ДЕЙКАЛО В.П., СУШКОВ С.А., ГЛУШАНКО В.С., ПЕТРИЩЕ Т.Л.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

2009 г. – это примечательный год в истории белорусского здравоохранения и учреждения образования «Витебский государственный медицинский университет», которому исполнилось 75 лет. Можно также выделить и другие юбилейные даты: 90 лет Министерству Здравоохранения Республики Беларусь; 70 лет кафедре общественного здоровья и здравоохранения; 60 лет курсу «История медицины и фармации»; 50 лет фармацевтическому факультету ВГМУ; 35 лет Музею истории становления и развития ВГМУ и учебно-методическому и информационному кабинету ВГМУ по формированию здорового образа жизни; 10 лет аккредитации Витебского государственного медицинского института на статус университета.

Начало истории Университета было положено решением Совета Народных Комиссаров (СНК) БССР от 06.01.1932 г. об открытии при Народном Комиссариате Здравоохранения (НКЗ) заочного медицинского института с опорными пунктами в Бобруйске, Витебске, Гомеле и Могилеве. Он просуществовал до ноября 1934 г., а затем был ликвидирован (постановлением СНК БССР № 208 от 11.10.1934 г.). Витебский опорный пункт с 1 ноября 1934 г. был преобразован в больницу-медвуз с очным стационарным обучением студентов. Во вновь созданное учреждение образования были переведены студенты-заочники 1, 2, 3 годов обучения из Бобруйского, Гомельского, Могилевского и Витебского опорных пунктов, успешно сдавшие все экзамены. Поэтому 1 ноября 1934 г. считается датой основания института.

Директором института был назначен профессор (окончил медицинский факультет Бернского университета (Швейцария)) *ХАЗАНОВ Моисей Анисимович* (1889-1964). Заместителем по учебной и научной работе стал профессор Г.А.Фещенко. Первым деканом лечебного факультета был доцент П.М.Гуревич (воспитанник Страсбургского университета (Франция)). В дальнейшем до 1941 г. факультетом руководили профессор Г.И.Коган (1937), профессор Н.Л.Кричевский (1939), доцент В.В.Коробко (1939-1941 гг.).

В период становления института кафедры были рассредоточены по городу и располагались на различных базах, в т.ч. на базе ветеринарного института. Для преподавания специальных дисциплин из Минского медицинского института прибыла группа ученых: профессора М.А.Хазанов, Г.А.Фещенко, Г.Х.Карпилов, И.И.Богданович, доценты Г.Ц.Куперштоκ, М.А.Мурашко, Ф.Я.Яхимович, Л.Л.Чернышкова, А.А.Смирнов. Помощь оказывали ученые Ленинграда, Москвы, Смоленска, Ростова-на-Дону. Профессора и доценты прибывали на постоянную работу или только для чтения лекций и проведения практических занятий. Преподавательскую работу на кафедрах вела также группа сотрудников ве-

теринарного института: профессора Ф.Я.Беренштейн, Н.Белкин, доценты А.У.Шпаковский, В.С. Клиницкий, Г.А.Качанов, П.М.Перовский, преподаватели П.М.Беляев, М.А.Лепнева, М.И.Школьник и др. На клинические кафедры пришли опытные врачи-лечебники Р.А.Богдановская, С.З.Вальшонок, Г.Х.Довгялло, Я.А.Каган, Г.З.Лурье, С.С.Меклер, А.Я.Митрошенко, В.О.Морзон, В.А.Сеньковская, И.Л.Сосновик, Н.Т.Петров, С.Я.Рабкин и др.

В 1938 г. больница-медвуз была переименована в Витебский медицинский институт. Дирекция и большинство теоретических кафедр расположилось в здании бывшей казенной палаты по ул. Суворова. В довоенный период сотрудниками института было защищено 4 докторские и 13 кандидатских диссертаций, издано 2 учебника: профессора Г.И.Когана «Диагностика внутренних болезней» (1936) и профессора А.С.Фурмана «Курс пропедевтики и диагностики внутренних болезней» (1940); 2 монографии: И.Б.Хавина «Диагностика и лечение сахарного диабета» и М.Л.Лясса «Агранулоцитозы». Было также опубликовано 2 сборника научных трудов сотрудников института, а третий был сдан в типографию и должен был выйти в 1941 г. В сборниках вместе с работами ведущих ученых были опубликованы работы молодых ассистентов Г.А.Медведевой, В.П.Колесниковой, С.А.Ботвинник, Я.М.Зельдина и др. К 1941 г. в институте было уже 33 кафедры и курс туберкулеза, на которых работало 23 профессора (16 докторов наук, из них 2 – заслуженных деятеля науки – профессор В.О.Морзон, академик АН БССР И.Т.Титов), 25 доцентов и 68 ассистентов. Клиническая база лечебных кафедр составляла 910 коек. За 1935-1941 гг. институт провел 7 выпусков врачей-лечебников общим числом 808 человек. 7-ой выпуск врачей (174 человека) состоялся в конце июня 1941 г.

Годы военного лихолетья (1941-1945 гг.), которые выпали на долю советского народа, нашли отражение и в истории института. Многие сотрудники, выпускники и студенты были призваны в ряды Красной Армии и самоотверженно трудились на фронте по оказанию медицинской помощи. Студент института И.П.Антонов в составе танковой бригады участвовал в боях под Сталинградом, Минском и Берлином, оказывая медицинскую помощь раненым танкистам. В настоящее время профессор И.П.Антонов – заслуженный деятель науки БССР (1972); член-корреспондент АМН СССР (1974), академик Национальной Академии Наук (НАН) Беларуси (1984), Международной славянской академии наук (1996), Международной академии организационных и управленческих наук (1997), Академии информатизации при ООН (1999), «Народный врач Белоруссии» (1992), почетный гражданин города-героя Минска (1988) и Витебска (1997), внесен Международным Кембриджским библиографическим центром (Великобритания) в число 2000 выдающихся ученых XX столетия.

Консультантом эвакогоспиталей являлся профессор В.О.Морзон, главным терапевтом Карельского фронта – профессор М.Л.Лясс, консультантами МЭП-98 работали профессора М.А.Хазанов и Г.Х.Карпилов, начальником госпиталя – профессор Г.АФещенко. Специалистами фронтовых и армейских военно-медицинских учреждений состояли Б.А.Брагинская, А.Я.Каган, Н.М.Ковалева, А.Ф.Котович, И.М.Лапидус, И.Г.Легенченко, А.Я.Митрошенко, И.Л.Сосновик, Н.А.Энтин и др. Нелегкую армейскую службу в годы войны несли военные врачи – выпускники института: Н.А.Арсеньев, К.А.Арсеньев, С.И.Бейзер, М.А.Винокурова, Н.И.Врублевская, Г.Х.Довгялло, М.Жолнеровский, Н.М.Зиновьев, С.А.Калугина, М.Ц.Карпенко, Э.Колбановская, Б.М.Кукреш, С.С.Лойко, Д.Г.Логовиер, П.Ф.Лосякин, Е.Н.Медведский, У.С.Мильготин, Ф.М.Нехуженко, М.М.Николаенко, Н.А.Николаенко, Я.А.Орлов, Г.Осповат, Ф.С.Островская, Я.Н.Певзнер, Т.П.Познякова, В.А.Середа, А.Сидоркова, Ф.М.Слюсарев, В.Ф.Стрельченко, В.Ю.Стрижевская, Н.И.Смунева, Д.И.Хасин, М.Ц.Хейфиц, М.И.Школьник и др. Большая группа выпускников и сотрудников института самоотверженно действовала в подполье и партизанских отрядах Витебской области, оказывали медицинскую помощь раненым и больным партизанам, местному населению. Среди них И.У.Гренков, В.М.Величенко, Е.Жуковская, В.М.Колодовский,

Л.Ф.Кононова, Н.П.Круглова, Г.А.Малецкий, М.Б.Мурашко, М.Л.Мурашко, И.А.Рыбаков, Н.А.Рыбакова, М.М.Савицкая И.Я.Слабинова, Д.А.Тарпанович, М.Федуро, Б.Я.Цемахов, Т.М.Широченко, С.Е.Штемпель и др.

В связи с началом Великой Отечественной войны институт был эвакуирован на восток страны. В мае 1943 г. по решению правительства в г. Ярославле был восстановлен Белорусский медицинский институт, объединивший научно-педагогические силы Минского и Витебского медицинских институтов. На базе его кафедр и клиник впоследствии был открыт Ярославский медицинский институт. Ряд сотрудников Белорусского медицинского института остались работать на кафедрах в городе Ярославле.

Решение о восстановлении Витебского медицинского института было принято в марте 1946 г. Для организации института была создана государственная комиссия.

Председателем комиссии, а затем директором института стал заместитель министра здравоохранения БССР *САВЧЕНКО Анисим Иванович* (1904-1969). Одновременно с руководством институтом он заведовал кафедрой организации здравоохранения и преподавал курс «История медицины» (1948-1950 гг.). Заместителем по учебной и научной работе был профессор И.И.Богданович. Под руководством А.И.Савченко в тяжелых послевоенных условиях в сентябре 1946 г. началось восстановление института. Первый послевоенный выпуск составил 80 врачей. На первый курс было принято 200 человек, на второй – 90. Студентами стали солдаты, сержанты, офицеры, прошедшие войну и уволенные из рядов Советской армии, участники партизанского движения и подполья, средние медицинские работники и выпускники средних школ. Среди них были А.Бобков, К.Бурмистров, А.Василенок, Н.Вороненко, Г.Воропаев, Б.Гинзбург, Т.Гвоздева, Л.Жариков, В.Железняк, И.Запорожец, Н.Курчев, Н.Лызиков, А.Маслаков, И.Минтусов, И.Мордачев, В.Нестерович, Г.Пузанов, Е.Сушко, С.Терещенко, Р.Томилина и др. Из Минского медицинского института на работу в Витебск приехали доценты И.Г.Легенченко, Г.А.Медведева, Г.М.Прусс, профессор И.Б.Олешкевич и др. Сотрудниками кафедр стали фронтовые врачи, демобилизованные из рядов Советской Армии: Б.А.Брагинская, Н.А.Винокурова, Я.А.Каган, Н.М.Ковалева, А.Ф.Котович, А.Я.Митрошенко, И.М.Лапидус, И.Л.Сосновик и др. Для организации учебного процесса в институт прибыла группа ученых из Москвы, Ленинграда и других городов, в которую входили профессора Б.С.Вайнберг, Н.В.Виноградов, Л.Н.Гольдман, Г.Е.Гофман, К.И.Маркузе, В.И.Ошкодеров и др. В 1948 г. в институте была открыта клиническая ординатура.

В период с 1950 г. по 1961 г. директором института был заслуженный врач БССР, профессор *БОГДАНОВИЧ Иван Илларионович* (1883-1978). Заместителем по учебной и научной работе были профессора А.Н.Серебряков, Н.В.Виноградов, А.А.Кеворкьян. Развитию клинической базы и созданию новых клинических кафедр способствовало восстановление здравоохранения города и области и строительство новых больниц. В 1959 г. вступил в строй новый административно-учебно-лабораторный корпус института и был открыт фармацевтический факультет с набором на первый курс 100 человек. На вновь созданные кафедры аналитической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники, технологии лекарственных форм, фармацевтической химии, организации и экономики фармации, курс органической химии пришли работать ученые-фармацевты из Украины: Н.Т.Бубон, В.И.Ищенко, Ю.И.Колесниченко, Е.А.Тукало, А.Т.Хоронько, В.К.Ященко и др. Фармацевтический факультет располагался в корпусе института, который находился на площади Свободы и являлся памятником архитектуры. Деканами факультета были профессор И.А.Петухов, доцент Т.К.Бороздина, Ю.И.Колесниченко, доцент В.К.Ященко (в 1979 г. он стал первым доктором фармацевтических наук в БССР), профессор В.И.Ищенко, профессор В.Л.Шелюто. С 1997 г. факультетом руководит профессор Н.С.Гурина.

Первый выпуск провизоров на фармацевтическом факультете состоялся в июне 1964 г. В этом же году было открыто заочное отделение фармацевтического факультета, которое

просуществовало до 1970 г., а затем было вновь открыто в 1981 г.

В 1960 г. в институте была открыта аспирантура, куда поступали практические врачи, в основном, выпускники нашего института. Первыми аспирантами были А.И.Кузнецова, Л.И.Матвеева, Л.Г.Орлова, А.А.Матвеев. Первый выпуск аспирантов (5 человек) состоялся в 1963 г.

Деканами лечебного факультета в послевоенный период были доцент Е.С.Кетиладзе (1957-1959 гг.), ассистент Д.А.Маслакова (1959-1964 гг.), доцент Н.П.Леткина (1965-1967 гг.), доцент А.Ф.Котович (1967-1969 гг.), доцент М.М.Пяткевич (1969-1970 гг.), доцент Е.О.Непокойчицкий (1971-1976 гг.), профессор Н.Ф.Лызиков (1976-1979 гг.), профессор В.С.Макаренко (1976-1985 гг.), профессор Ю.Б.Мартов (1985-1989 гг.), профессор М.А.Никольский (1989-1997 гг.), профессор Н.Ю.Коневалова (1997-2005 гг.). С 2005 г. деканат лечебного факультета возглавлет профессор В.М.Семенов (член Международной Академии экологии и природопользования (2003)).

С 1961 г. по 1965 г. ректором института работала заслуженный деятель науки БССР, профессор *МЕДВЕДЕВА Глафира Антоновна* (род. в 1910). В 1961 г. при институте был открыт Совет по защите кандидатских диссертаций, а в 1963 г. – научно-исследовательская лаборатория (НИЛ). Первым руководителем НИЛ был к.м.н. А.М.Демецкий (1963-1965 гг.; академик Международной Академии экологии и природопользования (1998)). В лаборатории были организованы 3 группы – физиологическая, биохимическая и морфологическая. В 1978 г. НИЛ была преобразована в Центральную научно-исследовательскую лабораторию (ЦНИЛ), ее руководителем стал к.м.н.Э.С.Питкевич. В дальнейшем ЦНИЛ возглавляли к.м.н. Г.Я.Хулуп (1988-1999 гг.); д.м.н., профессор А.П.Солодков (1999-2002 гг.), д.м.н. С.С.Осочук (с декабря 2002 г. по настоящее время)

В период с 1965 г. по 1979 г. ректором института работал заслуженный врач БССР, заслуженный работник высшей школы БССР, доцент *МЕДВЕДСКИЙ Евгений Никандрович* (1908-2009). С 1966 г. институт был переведен из ведения системы Минздрава БССР в систему Минздрава СССР. Были расширены наборы студентов на лечебный и на фармацевтический факультеты. В 1973 г. был организован отдел научной медицинской информации (ОНМИ). Первым заведующим отделом был В.А.Лоллини, в дальнейшем отдел возглавляли В.С.Глушанко, В.М.Козин, Н.П.Базеко, Р.М.Трясучева, Т.Ф.Дробышевская.

В 1974 г. при кафедре социальной гигиены был создан методический кабинет санитарного просвещения, которым руководили А.Н.Судник (1974-1985 гг.), Н.Я.Вороненко (1986-1994 гг.), Ю.А.Жуков (1994-2001 гг.). В 1998 г. кабинет получил статус штатного учебно-методического кабинета по формированию здорового образа жизни. В 2007 г. при кафедре общественного здоровья и здравоохранения был организован общеуниверситетский учебно-методический и информационный кабинет по формированию здорового образа жизни (УМИК ФЗОЖ). Внештатным заведующим кабинетом была назначена старший преподаватель Т.Л.Петрище.

В 1974 г. заслуженный врач БССР М.В.Денисова создала Музей истории института, который в последующем возглавляли И.П.Мордачев, Ю.А.Калугин, Н.И.Василенко. В 1976 г. было начато строительство нового лабораторно-теоретического корпуса (пр-т Фрунзе, 27а). Его строительство было закончено в 1981 г.

В 1975 г. было открыто подготовительное отделение, деканом которого стал заведующий кафедрой биологии, профессор О.-Я.Л.Бекиш (член-корреспондент НАН Беларуси, внесен Международным Кембриджским библиографическим центром (Великобритания) в число 2000 выдающихся ученых XX столетия). До этого подготовительные курсы при Витебском медицинском институте изначально были организованы в 1934 году (год открытия института) и носили тогда название «Рабочего факультета», просуществовавшего до июня 1941 г. Первым директором Медрабфака был Л. Б.Шерман, с 1937 г. – Л.И.Эстрина. В 1979 г. Минздравом СССР на базе института было проведено Всесоюзное совещание по изучению опыта работы подготовительных отделений и совершенствованию системы набора

студентов в медицинские вузы страны. В дальнейшем подготовительное отделение, а с 1997г. – факультет профориентации и довузовской подготовки (ФПДП) возглавляли профессор А.П.Суханов (1981-1984 гг.), профессор И.И.Бурак (1984-1986 гг.), профессор А.А.Чиркин (1986-1992 гг.), доцент А.П.Баранов (1992-1997 гг.), профессор В.С.Глушанко (1997), доцент Л.Е.Криштопов (1997-2005 гг.). С 2005 г. деканом ФПДП является доцент А.А.Пашков.

С июля 1979 г. по ноябрь 1996 г. ректором института работал д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки БССР, Почетный академик БелАМН (1997) *САЧЕК Михаил Григорьевич* (род. в 1929). В 1980 г. вошла в строй новая областная клиническая больница на 1100 коек (Никрополье), на базе которой разместились кафедры госпитальной хирургии, госпитальной терапии, офтальмологии, оториноларингологии, неврологии и нейрохирургии, травматологии и ортопедии и др. На базе 3-й городской больницы (бывшей областной) разместились кафедры акушерства и гинекологии, факультетской хирургии, пропедевтики внутренних болезней. Во вновь построенном онкологическом диспансере разместилась кафедра онкологии и медицинской радиологии.

В 1981 г. началась подготовка врачей для развивающихся стран Африки, Азии и Латинской Америки. В 1983 г. была организована кафедра русского языка. Первым деканом по работе с иностранными гражданами стал доцент М.А.Никольский. В дальнейшем в разное время факультетом руководили В.В.Аничкин, Ю.Н.Деркач, Н.Г.Луд, В.П.Дейкало, А.А.Пашков, С.А.Сушков, Г.И.Юпатов. В настоящее время деканат факультета подготовки иностранных граждан возглавляет доцент В.В.Приступа, а проректором по учебной работе и международным связям является профессор Н.Ю.Коневалова (с 2005 г.).

В 1984 г. институту исполнилось 50 лет. За большие заслуги в подготовке кадров для отечественного здравоохранения и развивающихся стран Африки (Анголы, Замбии, Зимбабве, Ганы, Кении, Камерун, Марокко, Нигерии, Танзании, Судана, Сомали, Уганды, Эфиопии), Латинской Америки (Боливии, Колумбии, Никарагуа, Перу, Панамы, Сальвадора), Юго-Восточной Азии (Индии, Непала, Пакистана, Шри-Ланки) и Ближнего Востока (Афганистана, Египта, Иордании, Ирака, Ирана, Йемена, Ливана, Сирии, Палестины) институт был награжден орденом Дружбы народов. В 1984 г. здание фармацевтического факультета на площади Свободы было снесено, а все его кафедры перемещены в главный и лабораторно-теоретический корпуса института. Кафедры факультета возглавили В.И.Ищенко (1988), Е.Г.Эльяшевич (1989), А.И.Жебентяев (1990; в 1997 г. ему вручен сертификат Почетного члена Нью-Йоркской Академии наук), В.П.Хейдоров (1993).

С 1985 г. до 1991 г. в институте работал факультет усовершенствования врачей. Деканом факультета был профессор А.А.Матвеев. За время обучения на факультете прошли усовершенствование 4664 врача из Белоруссии, России, Украины, Казахстана, Узбекистана и республик Прибалтики. В 1993 г. был создан факультет усовершенствования фармацевтических специалистов. В 1994 г. Министерство здравоохранения приняло решение о переводе факультета повышения квалификации провизоров из Белорусского института усовершенствования врачей в Витебский государственный медицинский институт. С этой целью в институте были организованы 2 новые кафедры, которые возглавили доценты Э.И.Ржеусский и Т.А.Сафронова. Первым деканом факультета была назначена доцент Г.Н.Царик. В 1997 г. был вновь создан факультет повышения квалификации специалистов. Деканом в 1999 г. стал профессор В.С.Глушанко. С 2006 г. факультетом повышения квалификации и переподготовки кадров руководит профессор Л.Е.Радецкая.

С июля 1988 г. институт был переведен в подчинение Министерства здравоохранения БССР. В этом же году была открыта докторантура по 19 специальностям. Первыми докторантами были Г.Н.Бузук (в настоящее время д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармакогнозии и ботаники), О.Д.Мяделец (в настоящее время д.м.н., зав. кафедрой гистологии, член Нью-Йоркской Академии наук (1993)), В.П.Адаскевич (в настоящее время д.м.н., про-

фессор, зав. кафедрой дерматовенерологии, член Европейской Академии дерматологии и венерологии (2002)).

С 1988 г. по 1990 г. в связи с ликвидацией последствий аварии на Чернобыльской АЭС был увеличен набор студентов на первые курсы лечебного и фармацевтического факультетов и составил 700 студентов. С 1991 г. набор студентов начал сокращаться и в 1994 г. составил только 125 человек на лечебно-профилактический факультет, 50 – на дневное отделение фармацевтического факультета и 25 – на его заочное отделение.

В период с февраля 1997 г. по 2006 г. ректором ВГМУ являлся д.м.н., член-корреспондент БелАМН, Почетный член Польской академии медицины, лауреат золотой медали Альберта Швейцера, профессор *КОСИНЕЦ Александр Николаевич* (род. в 1959). За этот период были достигнуты выдающиеся результаты. В соответствии с результатами аккредитации Постановлением Министерства образования №75 от 29 марта 1999 г. Витебский государственный медицинский институт приказом Министерства образования № 176 от 02.04.1999 г. был аккредитован на статус профильного университета, и 5 апреля 1999 г. ему был выдан сертификат № 40 об аккредитации. Он стал первым университетом среди всех медицинских вузов страны. «Главная задача Университета – это подготовка высококвалифицированных врачей и провизоров для здравоохранения с глубокими теоретическими знаниями и необходимыми практическими навыками, владеющих новейшими достижениями отечественной и зарубежной науки и техники, обладающих навыками организации лечебной, профилактической и воспитательной работы, создание конкурентоспособной системы высшего медицинского образования на мировом рынке образовательных услуг» (Из доклада профессора А.Н.Косинца).

В 2001 г. было создано 2 новых факультета: 1) факультет педагогики и психологии высшей медицинской школы (деканом стала профессор З.С.Кунцевич); 2) стоматологический факультет (деканом стала доцент С.А.Кабанова). В 2005 г. вступило в строй «Стоматологическое отделение клиники ВГМУ». За период с 1997 г. по 2001 г. количество факультетов выросло с 2 до 7.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» является ведущим учебно-научно-методическим центром медицинского до- и последипломного образования. Профессорско-преподавательским составом разработаны типовые учебные программы, Государственные стандарты, учебники для медицинских ВУЗов, улучшена система подготовки и переподготовки специалистов: компьютерное тестирование, практические навыки, теоретическое собеседование стали постоянными компонентами курсовых и государственных экзаменов. В университете создан редакционно-издательский полиграфический центр (2000). По каждой из 62 дисциплин издан печатный курс лекций, издано более 500 учебников и учебных пособий (из них 74 имеют гриф Министерства образования Республики Беларусь), созданы электронные учебники.

С 2006 г. по настоящее время ректором университета является д.м.н., профессор *ДЕЙКАЛО Валерий Петрович* (род. в 1960).

Основные направления деятельности университета в современных условиях: 1) кадровая политика; 2) учебная работа; 3) воспитательная работа; 4) научная работа, 5) клиническая и последипломная подготовка; фармацевтическая работа, 6) международные связи, 7) административно-хозяйственная работа, 8) социальная защита и поддержка студентов и сотрудников. Главная задача кадровой политики университета – это подготовка высококвалифицированных кадров для практического здравоохранения.

В настоящее время подготовка специалистов в университете проводится на следующих факультетах: лечебном, фармацевтическом, стоматологическом, подготовки иностранных граждан, профориентации и довузовской подготовки, повышения квалификации по педагогике и психологии, повышения квалификации и переподготовки кадров и на 60 кафедрах.

В 2009 г. начато строительство библиотеки. В 2010 г. будет сдан в эксплуатацию новый морфологический корпус. В 2011 г. пла-

нируется завершить создание мощнейшего фармацевтического предприятия – РУПП «БелВитунифарм» (входит в состав концерна «Белбиофарм», директор – О.Г.Меркушев), где будет образована учебно-научно-производственная база для единственного в Беларуси фармацевтического факультета. Его строительство было начато в 2008 г. в соответствии с директивами Президента и Правительства Республики Беларусь. В соответствии с графиком в июне 2010 г. планируется ввести в эксплуатацию линию по фасовке и упаковке лекарственных препаратов. Запуск линии предусмотрен первым этапом проекта по организации химико-фармацевтического производства в Витебске. На втором этапе проекта к 2011 г. будет создано производство по полному технологическому циклу (от получения субстанции до выпуска лекарственных форм). Площадь производственных корпусов составит более 40 тыс.кв.м, а численность персонала - около 1 тыс. человек. Предприятие будет ориентировано не только на выпуск, но и на создание современных лекарственных препаратов, для чего предполагается создать научно-исследовательский центр. Для повышения экспортного потенциала планируется сертифицировать производство на соответствие международным стандартам качества GMP. РУПП «БелВитунифарм» станет учебной и научной базой для университета, что позволит поднять на новый качественный уровень подготовку провизоров и обеспечит создание национального научно-исследовательского центра по проблемам фармации.

Неотъемлемая часть научной и учебно-методической работы кафедр – студенческие научные кружки. В них студенты расширяют знания по теории и практике медицины и фармации, развивают интерес к научным исследованиям. СНО является постоянным источником пополнения научно-педагогических кадров высшей квалификации университета. Первые студенческие научные кружки были организованы еще в 1935 г. Первым научным руководителем студенческого общества являлся профессор М.А.Лясс. 1947 г. стал годом возрождения студенческого научного творчества. В отличие от довоенного периода развития НИРС, была создана студенческая организация более высокого уровня, имевшая Устав, членские билеты, учетную документацию, руководящий орган – Совет СНО. Первым председателем Совета общества был избран студент 4-го курса Г.Богданович. Научным руководителем СНО стал профессор П.Н.Маслов. В последующие годы председателями студенческого научного общества избирались Д.Малаков, В.Никитин, Т.Аксенова, Д.Супрун, И.Юпатов, Ю.Родионов, Я.Козлов, Б.Садиков, М.Канаш, В.Вазило, В.Батов, Н.Луд, В.Кожар, В.Семенов, А.Карпицкий, Г.Сапко, И.Борисов, М.Конарев, Т.Оленская, И.Штурич, И.Самсонова, В.Косинец, О.Матющенко, А.Жучок. На протяжении 1947-1975 гг. научными руководителями СНО были профессора Л.Н.Гольдман (1949), К.Н.Маркузе (1950), И.Б.Олешкевич (1953), Н.В.Виноградов (1961), Л.И.Богданович (1963). С 1975 г. научным руководителем СНО является профессор Н.Г.Луд. В 1948 г. состоялась первая научная студенческая конференция института. В 1970 г. в институте было создано студенческое конструкторское бюро (СКБ), которое функционировало до 1993 г. СКБ института стало одним из первых, созданных в медицинских ВУЗах СССР. Приборы, сконструированные студентами, демонстрировались на ВДНХ СССР. В 1983 г. при Совете СНО был организован студенческий научный кружок по изучению вопросов научно-исследовательской работы студентов (НИРС). В последующем расширение тематики исследования позволило организовать на его базе студенческую научно-исследовательскую лабораторию по проблемам высшего медицинского образования (руководитель – доцент Е.Н.Медведский). В работе СНО ВГМУ в разное время участвовали профессора В.П.Адаскевич, И.И.Генералов, В.С.Глушанко, С.Н.Занько, А.А.Кирпиченко, В.И.Козловский, Н.Ю.Коневалова, А.М.Литвяков, В.И.Морхат, О.Д.Мяделец, Д.К.Новиков (академик Российской академии естественных наук (1999), Российской академии медико-технических наук (1998), Международной академии наук информации, информационных процессов и технологий (1998)), В.И.Новикова, С.И.Пиманов, М.Г.Сачек, В.М.Семенов,

Таблица 1

Динамика защит диссертационных работ сотрудниками ВГМУ

Годы	Количество защищенных диссертаций	
	Докторские	Кандидатские
1934-1941 гг.	4	13
1941-1950 гг.	1	3
1951-1960 гг.	4	21
1961-1970 гг.	11	142
1971-1980 гг.	25	94
1981-1990 гг.	14	89
1991-2000 гг.	36	126
2001 г.- ноябрь 2009 г.	35	134

А.П.Солодков (в настоящее время – ректор ВГУ им. П.М.Машерова), Л.Я.Супрун, В.Н.Шиленок, В.И.Шебеко, А.К.Усович и др., которые в последующем внесли большой вклад в развитие университета и белорусской науки.

С первых лет основания института проводятся научные исследования в области фундаментальных и прикладных наук (таблица 1).

Многие ученые были удостоены почетных наград и званий, в т.ч. на правительственном уровне. В 1977 г. доцент С.И.Белов в соавторстве с Н.С.Ратобыльским написали и издали монографию «Медицинская география Белоруссии», которая посвящена изучению природных, экономических и социальных факторов и их влияния на возникновение инфекционных и других заболеваний на территории Белоруссии и «Медико-географический атлас Белорусской ССР», включающий 130 специальных карт. За разработку вопросов медицинской географии С.И.Белов в 1985 г. удостоен Государственной Премии СССР. За комплекс работ по теории и методам ультразвуковой терапии удостоены Государственной премии БССР профессора Л.И.Богданович и А.А.Чиркин (1986). За разработку микрохирургического лечения травм конечностей М.Г.Диваков был удостоен премии Ленинского комсомола СССР (1984). В.А.Костюченко, С.И.Пиманов и В.И.Морхат за разработку новых методов ультразвуковой диагностики и внедрения их в клиническую практику были награждены премией Ленинского комсомола Белоруссии (1988). За разработку и внедрение в практику новых методов диагностики и прогнозирования течения вирусного гепатита В С.В.Жаворонок и В.М.Семенов были удостоены звания Лауреатов Ленинского комсомола Белоруссии (1986). За большой вклад в развитие теории и практики борьбы с гельминтозами профессор О.-Я.Л.Бекиш награжден медалями академиков К.И.Скрябина (1983) и Е.Н.Павловского (1984). За работу «Биоритм, предболезнь, формы болезни» О.В.Семеновой была присуждена премия академика М.С.Маслова АМН СССР (1988).

За большой вклад в дело подготовки кадров для практического здравоохранения звание «Заслуженный работник высшей школы Белоруссии» было присвоено Е.Н.Медведскому, Н.Ф.Лызикову, И.Н.Сипарову, О.-Я.Л.Бекишу. За активную помощь практическому здравоохранению почетного звания «Заслуженный врач БССР» были удостоены Е.Н.Медведский, И.И.Богданович, А.Я.Митрошенко, М.Ф.Денисова, И.А.Шеин, И.Б.Олешкевич. За большой вклад в развитие медицинской науки почетное звание «Заслуженный деятель науки БССР» было присвоено профессорам В.О.Морзону, Н.К.Виноградову, Г.А.Медведевой, И.Б.Олешкевичу, Н.М.Янчуру, Л.И.Богдановичу, В.М.Величенко, А.А.Кирпиченко, М.Г.Сачеку, Л.Я.Супрун.

За большой вклад в дело подготовки кадров для практического здравоохранения и успехи в научной работе были награждены Почетной Грамотой Верховного Совета Республики Беларусь сотрудники института, профессора О.-Я.Л.Бекиш, В.В.Аничкин., А.И.Жебентяев, В.И.Ищенко, М.А.Никольский, А.Н.Око-

роков, И.В.Козловский, А.А.Матвеев; доценты А.П.Баранов, А.К.Зеньков, З.В.Свирская, Л.М.Титов.

Многие выпускники института стали впоследствии руководителями органов и организаций здравоохранения различных уровней как в Республике Беларусь, так и в других государствах: вице-премьер Республики Беларусь, а в настоящее время председатель Витебского областного исполнительного комитета А.Н.Косинец; министр здравоохранения Республики Беларусь И.М.Дробышевская; заместители министра здравоохранения Республики Беларусь В.М.Ореховский, К.К.Анищенко, Н.И.Степаненко, И.Б.Кардаш, В.В.Колбанов, А.С.Романенков, председатели комитетов по здравоохранению Палаты Представителей Национального Собрания Республики Беларусь С.Н.Говорушкин, В.Н.Лекторов; Украинского института усовершенствования врачей – профессор Н.И.Хвесюк; проректор Новосибирского медицинского института профессор И.Е.Хроменков, заведующие кафедрами Гродненского медицинского института, профессора Н.В.Волков, С.И.Юпатов, М.М.Пяткевич, А.М.Матеша, В.С.Васильев, Н.К.Лукашик; Украинского института усовершенствования врачей – профессор О.В.Осадчая; Белорусского института усовершенствования врачей – В.В.Горбачев, Киевского медицинского института – профессор И.А.Курелин; Витебского педагогического института – Ж.К.Осипович; Гомельского университета – профессор А.С.Калугин, Омского медицинского института – профессор Ю.И.Блау и др. Практически все генеральные директора унитарных предприятий «Фармация» и руководители фармации Беларуси – Г.В.Годовальников, В.Ф.Гореньков, Н.Н.Грицевич, С.Н.Киселева, В.В.Куприянов, Л.А.Реутская, В.Ф.Сосонкина, С.К.Устюгова, З.А.Филипенко, М.Г.Шалаева и др. – наши выпускники.

В 1962 г. введена должность проректора по научной работе и первым проректором был назначен Г.М.Прусс. В дальнейшем проректорами по научной работе были доцент А.Ф.Жлоба (1971-1985 гг.), профессор О.-Я.Л.Бекиш (1985-2001 гг.), профессор А.П.Солодков (2001-2009 гг.). С 2009 г. проректором по научной работе является доцент С.А.Сушков.

В настоящее время в университете работают 4 совета по защите диссертаций на получение ученой степени доктора наук. Университет ведет подготовку кадров высшей научной квалификации по 58 научным специальностям, через аспирантуру (40) и докторантуру (18). Научные исследования в университете проводятся по 10 основным научным направлениям: «Хирургические болезни. Военная и экстремальная медицина»; «Лекарственные средства»; «Инфекция»; «Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний»; «Травма»; «Онкология»; «Здоровая мать – здоровый ребенок»; «Профилактика зависимости человека от психоактивных веществ»; «Внутренние болезни»; «Организация, управление и экономика здравоохранения». В ВГМУ сформированы 18 научно-педагогических школ по медико-биологическим, клиническим и фармацевтическим дисциплинам.

Университетом ежеквартально выпускается 5 международных научных журналов, имеющих свидетельство о регистрации, выданных Министерством информации Республики Беларусь: «Вестник ВГМУ», «Новости хирургии», «Вестник фармации», «Охрана материнства и детства», «Иммунопатология, аллергология и инфектология». С 1997 г. выпускается ежемесячная многотиражная газета «Медвузовец», созданная в довоенное время в форме стенной печати.

В ВГМУ создан и действует учебно-методический центр (УМИЦ), основная работа которого связана с необходимостью интеграции ВГМУ в международное образовательное пространство. С февраля 1999 г. УМИЦ выпускает информационные бюллетени по вопросам интеграции международного образования, до- и последипломной подготовки студентов, воспитательной работы со студентами.

На основании анализа реформ высшего образования был взят курс на развитие проблемного метода обучения. Создана система контроля качества знаний студентов. Она заключается в трехэтапной сдаче курсовых и государственных экзаменов: тестирование, де-

монстрация практических навыков, устное собеседование. На фармацевтическом и лечебном факультетах внедрено выполнение студентами дипломных работ, что является новым для медицинского вуза и наиболее высоким уровнем интеграции и практической подготовки.

В университете внедряются новые формы преподавания военной медицины. Создан учебно-методический комплекс «Медицинский отряд специального назначения».

В 1997 г. для совершенствования воспитательной работы была утверждена структура воспитательной работы. В настоящее время проректором по учебно-воспитательной и идеологической работе является О.А.Сыродоева. Среди современных инновационных направлений разработаны собственная концепция «Воспитание в системе непрерывного медицинского и фармацевтического образования»; «Нравственный кодекс сотрудников и студентов ВГМУ»; Комплексный план идейно-воспитательной работы со студентами на период обучения в университете. Создание центра идеологической работы позволило создать научно-методологическое, методическое и информационное обеспечение идеологической и идейно-воспитательной работы в вузе. Основополагающей задачей воспитательного процесса при подготовке специалистов с высшим образованием является воспитание гражданина с внутренней патриотической, гуманистической позицией и осознанием того, что он востребован в собственной стране, ответственен за ее судьбу и может принести ей максимальную пользу. В университете действует первичная организация БРСМ, получившая права райкома. Университет шествует над специализированным Домом ребенка в Витебске, школой-интернатом в г.п. Лужесно, над ветеранами войны и труда.

С сентября 2004 г. действует психологическая служба, которая проводит социологические опросы, оказывает необходимую помощь студентам университета. Значимость психологии в современном мире и в профессиональной подготовке врачей и провизоров на сегодняшний день очевидна. Нужно также отметить, что наш университет стал одним из первых медицинских вузов, где была создана кафедра психологии (ее первым руководителем была доцент Дуброва В.П. – член-корреспондент Международной Академии Психологических Наук (2002)).

Университет участвует в реализации ряда государственных программ, которые проводятся под патронажем Президента Республики Беларусь А.Г.Лукашенко. Специалисты нашего университета принимали самое непосредственное участие в разработке и создании важных нормативно-правовых документов (Закон «О лекарственных средствах», белорусская национальная Фармакопея и др.).

В 2005 г. профессор А.Н.Косинец был назначен заместителем премьер-министра Республики Беларусь. Он являлся председателем рабочей группы по созданию «Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь на 2007 - 2010 годы» (заместителем председателя был заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, профессор В.С.Глушанко). Программа была Утверждена Указом Президента Республики Беларусь от 25 марта 2007 г. №135. Ряд подпрограмм успешно реализуется кафедрами и другими структурными подразделениями ВГМУ например, «Стимулирование рождаемости и укрепление семьи», «Охрана здоровья матери и ребенка», «Формирование здорового образа жизни и создание благоприятной среды обитания», «Укрепление здоровья и увеличение ожидаемой продолжительности жизни населения».

Здоровье – высшая ценность для каждого человека и национальный приоритет нашей республики. Создание необходимых условий для сохранения и укрепления здоровья граждан является одной из важнейших задач государства. Сотрудники университета, прежде всего, через клиническую и фармацевтическую работу способствуют укреплению здоровья и обеспечению оптимального качества жизни населения Республики Беларусь. Всеми заинтересованными министерствами и ведомствами Республики Беларусь в течение 2008 г. проводилась активная работа по реализации республиканского плана мероприятий проведения в 2008 году Года здоровья, утвержденного постановлением Совета Ми-

нистров Республики Беларусь от 28 января 2008 года №113, на основе разработанных и утвержденных рабочих планов. Приоритетными направлениями в контексте Года здоровья явились формирование здорового образа жизни; осуществление всеобщей диспансеризации; развитие физической культуры и спорта и др. Данная работа проводится и в этом году. Уже традиционно университет участвует в выставке-ярмарке «Витебщина за здоровый образ жизни».

Одна из отличительных особенностей белорусской модели здравоохранения – сформированная система социальных стандартов, которая является одной из наиболее важных изменений, произошедших в последние 5 лет. Система государственных социальных стандартов определяет минимальный уровень гарантий для жителей Беларуси во всех социально значимых сферах, в том числе и в здравоохранении. Другими словами, это та планка, относительно которой недопустимо снижать объем и качество услуг населению. Правовой основой для реализации социальных стандартов стал Закон Республики Беларусь «О государственных минимальных социальных стандартах». Одним из критериев обеспечения социальных стандартов является обеспеченность населения медицинскими и фармацевтическими кадрами. Наш университет самым непосредственным образом участвует в данном процессе через подготовку кадров для всей Беларуси. В последние годы прослеживается четкая тенденция увеличения набора студентов, что обусловлено объективной потребностью белорусского здравоохранения во врачах и провизорах.

«Программа развития здравоохранения Республики Беларусь на 2006-2010 годы» включает такие составляющие, как преодоление различий в обеспечении медицинской помощью городского и сельского населения; совершенствование системы социальных стандартов и территориальных программ государственных гарантий оказания медицинской помощи; создание эффективной системы экстренной медицинской помощи; развитие высокотехнологичных видов медицинской помощи; обеспечение диспансеризации всего населения; внедрение адекватных, современных технологий управления здоровьем женщин и детей; формирование у населения навыков здорового образа жизни; развитие профилактических и реабилитационных технологий; увеличение ожидаемой продолжительности жизни населения; совершенствование медицинского образования. Фактически, каждый из аспектов реализуется в деятельности университета. Сотрудники клинических кафедр активно консультируют организации здравоохранения и население г. Витебска и области, в т.ч. в Клинике ВГМУ, которая работает на принципах хозрасчета. Проректором по лечебной и фармацевтической работе является доцент Л.Е.Криштопов.

Современный врач, провизор и менеджер здравоохранения должны иметь не только прочные знания, навыки и умения по медицине, но и владеть современными компьютерными технологиями, тем более что программа развития белорусского здравоохранения предусматривает создание единой многоуровневой информационно-аналитической системы сбора и обработки статистической медицинской информации, с передачей статистической информации на всех уровнях в электронном формате; внедряются средства телемедицины для улучшения качества диагностики за счет организации удаленного консультирования пациентов ведущими специалистами республиканских научно-практических и специализированных центров; осуществляется перевод документооборота на электронный формат; проводится оснащение научно-практических центров современным оборудованием.

ВГМУ является неоспоримым лидером по внедрению инновационных форм обучения и подготовке специалистов, отвечающих современным требованиям науки и практического здравоохранения. В 1991 г. на кафедре общественного здоровья и здравоохранения был создан первый в медицинских университетах республики компьютерный класс (в 1997 г. класс был передан в ведение УМИЦ ВГМУ). С 2002 г. существует и динамично развивается кафедра информационных технологий с курсом электронной библиотеки

(зав. кафедрой В.А.Таллер). В 2003 г. была открыта электронная библиотека (содержит 1 млн. полнотекстовых источников); 5 компьютерных классов подключены к мировым источникам информации. Студенты и сотрудники могут оперативно получать информацию по актуальным проблемам медицины, фармации, стоматологии и здравоохранения, ориентируясь на авторитетные источники (сайт Всемирной Организации Здравоохранения, Министерства здравоохранения Республики Беларусь и др.). В 2008 г. введен I этап объектно-ориентированной динамической учебной среды «Moodle» для организации взаимодействия между преподавателем и студентом.

Государственная программа возрождения и развития села на 2005-2010 гг. предусматривает укрепление первичного звена здравоохранения и развитие общей врачебной практики в сельской местности. В нашем университете программа «Возрождение села – дети села» реализуется через подготовку кадров для регионов Беларуси.

Республика Беларусь интегрирована в мировое экономическое и информационное пространство. ВГМУ, в свою очередь, интегрирован в международное образовательное и научное пространство. Выпускники работают в 110 странах на всех континентах земного шара, университет активно занимается экспортом образовательных услуг и внедряет современные инновационные технологии. Таким образом, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» реализует в своей многогранной деятельности инновационные образовательные и научно-исследовательские технологии, опираясь на достижения современной науки, а также на собственные исторический опыт и традиции.

Литература

1. Витебский государственный медицинский университет (1934-2004) / Под ред. А.Н.Косинца. – Витебск: ВГМУ, 2004. – 547 с.
2. Итоги работы ВГМУ за 2008 год и задачи на 2009. Доклад ректора Витебского государственного медицинского университета, профессора Валерия Петровича Дейкало на собрании коллектива ВГМУ, состоявшемся 21 января 2009 г. // Медвузовец. – 2009, № 1-2 (121-122). – С. 1-3.
3. Официальный сайт УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.vgmu.vitebsk.by.
4. Официальный Интернет-портал Президента Республики Беларусь [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.president.gov.by.
5. Официальный сайт Министерства здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.minzdrav.by
6. Официальный сайт Министерства образования Республики Беларусь [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.minedu.unibel.by
7. The Official Web Site of the World Health Organization [Electronic resource]. – Mode of access: http://www.who.int/en.

Поступила 07.12.2009 г.
Принята в печать 07.12.2009 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 использованой литературы.

Название статьи должно отражать основную идею выполненного исследования, быть по возможности кратким, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

Титульная страница должна содержать: полное название статьи; фамилии и инициалы авторов, их место работы, а также почтовый адрес и телефоны того автора, с кем следует вести редакционную переписку и кому следует отсылать корректуру; сокращенный вариант названия статьи (не более 40 знаков); ключевые слова (не более 6) для составления указателя.

Аннотация на русском и английском языках (100-150 слов) должна ясно излагать содержание статьи и быть пригодной для опубликования в аннотациях к журналам отдельно от статьи.

В разделе «Введение» должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны не решенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Во введении следует избегать специфических понятий и терминов. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

Основная часть статьи должна содержать описание методики, аппаратуры, объектов исследования и подробно освещать содержание исследований, проведенных автором (авторами). Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

Основная часть статьи может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками) и содержать анализ последних публикаций, посвященных решению вопросов, относящихся к данным подразделам.

Иллюстрации, формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте. На обороте каждой иллюстрации следует указать «верх», номер рисунка, а также фамилию первого автора. Размер присылаемых рисунков должен быть выбран с учетом их уменьшения в тексте вдвое-втрое. Толщина линий на рисунках должна быть такой, чтобы после уменьшения она составила 0,2 мм. Размеры рисунков не должны превышать 24х40 см, однако полезно помнить, что для простых графиков конечный горизонтальный размер составляет 6-8 см. К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций. Копии рисунков и фотографий для второго и третьего экземпляров статьи должны содержать все необходимые буквенные и цифровые надписи. Подписи к рисункам печатаются через два интервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками.

Каждая таблица должна быть отпечатана на отдельном листе бумаги через два интервала, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Место, где в тексте должна быть помещена таблица, отмечается квадратом на левом поле, в котором ставится номер таблицы. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений.

В разделе «Заключение» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения и четко сформулированы выводы. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Размерность величин должна быть выражена в единицах Международной Системы (СИ), однако при необходимости в скобках после единиц измерения СИ может быть указана размерность в других системах.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Список располагается в конце текста, ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1], [2]).

Список включает работы отечественных и зарубежных авторов. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. В статье не рекомендуются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором.

Желательно использовать общепринятые сокращения.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается. Статьи принимаются только с визой руководителя и обязательно при наличии экспертного заключения о возможности опубликования материалов в печати и других средствах массовой информации.

Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

Уважаемые коллеги!

Редакция журнала «Вестник ВГМУ» поздравляет Вас
с Новым 2010 годом
и благодарит за сотрудничество и поддержку подпиской.
Наш индекс: • для индивидуальных подписчиков - 00021;
• для организаций - 00040.

Подписано в печать 07.12.09 г Формат 1/8.
Бумага типографская №2. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 22,32
Тираж 100 экз. Заказ № 717 .
Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный медицинский университет».
Лицензия ЛИ № 02330/0549444 от 08.04.09

Отпечатано на ризографе в Витебском государственном медицинском университете.
210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.