

ISSN 1607-9906

ВЕСТНИК

ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Том 9

№ 1

2010



*Ежеквартальный рецензируемый
научно-практический журнал*

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

В Е С Т Н И К

**Витебского государственного медицинского
университета**

Том 9

№1

2010

**Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал
Основан в 2002 году**

**Учредитель – Учреждение образования «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет»**

Редакционная коллегия:

В.П. Дейкало (*главный редактор*), А.П. Солодков (*зам. главного редактора*),
С.С. Алексанин (Санкт-Петербург), В.С. Глушанко, Н.С. Гурина, Г.Г. Воронов (Минск),
А.И. Жебентяев, В.И. Заяц, С.А. Кабанова, Н.Ю. Коневалова, А.Н. Косинец, Л.Е. Криштопов,
С.П. Кулик, З.С. Кунцевич, А.М. Литвяков, Н.Г. Луд, О.Д. Мяделец,
И.А. Наркевич (Санкт-Петербург), А.А. Пашков, В.П. Подпалов,
В.М. Семенов, В.И. Шебеко

Редакционный совет:

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

Секретариат:

А.В. Гайдукова, Л.М. Родкина

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

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

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

ISSN 1607-9906

© Витебский государственный медицинский университет, 2010

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Зубарева И.В., Беренштейн Т.Ф., Федянин С.Д.
Об адгезии грамположительных кокков

6

Кардиология

Козловский В.И., Сероухова О.П., Акуленок А.В.
Целесообразность применения аспирина у больных артериальной гипертензией в профилактике поражений сердечно-сосудистой системы

16

Сиваков В.П.

Показатели частоты сердечных сокращений и вариабельности ритма сердца при артериальной гипертензии: современные представления о методах исследования, клиническом и прогностическом значении (Часть 1)

23

Внутренние болезни

Маршалко О.В.

Клиническое значение персистенции *Helicobacter pylori* в участках желудочной метаплазии слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни

31

Сатырова Т.В., Михайлова Е.И., Осипенко А.Н., Осипенко Н.Б., Васенда М.Н.

Вариабельность фенотипа N-ацетилтрансферазы у пациентов с язвенным колитом

42

Пальгуйева А.Ю., Литвяков А.М.

Субклинический атеросклероз у больных с воспалительными заболеваниями суставов

48

Поплавец Е.В., Немцов Л.М.

Трансформирующий фактор роста β при заболеваниях желудочно-кишечного тракта

56

Аллергология и иммунология

Новиков Д.К., Карпук И. Ю.

Выявление клеточной сенсibilизации к местным анестетикам у пациентов с аллергопатологией

64

Карпук И.Ю.

Диагностика аллергии на местные анестетики в реакции антигениндуцированного повреждения лейкоцитов

70

Акушерство и гинекология

Жукова Н.П., Дейкало Н.С., Арестова И.М., Киселева Н.И., Кожар Е.Д.

Органосохраняющие методы лечения лейомиомы матки

76

CONTENTS

Review

Zubareva I.V., Berenshteyn T.F., Fedyanin S.D.
On adhesion of gram-positive cocci

Cardiology

Kozlovsky V.I., Seroukhova O.P., Akulyonok A.V.

The expediency of aspirin administration in patients with arterial hypertension for prevention of cardiovascular system lesions

Sivakov V.P.

The indices of the heart rate and cardiac rhythm variability in arterial hypertension: modern views on investigation methods, clinical and prognostic value (Part I)

Internal medicine

Marshalko O.V.

Clinical value of *Helicobacter pylori* persistence in the sites of gastric metaplasia of the duodenal bulb mucosa in ulcer

Satyrova T.V., Mikhaylova E.I., Osipenko A.N., Osipenko N.B., Vasenda M.N.

The variability of N-acetyltransferase phenotype in patients with ulcerative colitis

Palguyeva A.Y., Litvyakov A.M.

Subclinical atherosclerosis in patients with inflammatory diseases of the joints

Poplavets E.V., Nemtsov L.M.

The significance of transforming beta growth factor in gastrointestinal tract diseases

Allergology and immunology

Novikov D.K., Karpuk I.Y.

The revealing of cell sensibilization to local anesthetics in patients with allergopathology

Karpuk I.Y.

Diagnosing of allergy to local anesthetics in the response of antigen induced injury of leucocytes

Obstetrics and gynecology

Zhukova N.P., Deykalo N.S., Arestova I.M., Kiseleva N.I., Kozhar E.D.

Organ saving methods of treatment for leiomyoma of the uterus

Педиатрия

Асирян Е. Г.

Корреляционные связи между специфическими антителами к пищевым аллергенам у детей с атопическим дерматитом

81

Хирургия

Никитина Е.В.

Влияние диазепама на показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета в предоперационном периоде

86

Ермашкевич С.Н.

Рациональная антибиотикотерапия и антибиотико-профилактика при резекции желудка по поводу язвенной болезни

92

Фармакология

Фролова А.В.

Эфирные масла – перспективные источники при разработке антимикробных лекарственных средств для местного лечения гнойных ран

104

Оториноларингология

Куницкий В.С., Семенов С.А., Куликов А.В.
Лечение переломов костей носа.

111

Фтизиопульмонология

Кучко И.В., Семенов В.М., Будрицкий А.М.

Клинико-иммунологическое обоснование вакцинопрофилактики гриппа у больных туберкулезом легких

117

Гигиена и экология

Миклис Н.И.

Антимикробная эффективность антисептического средства профилактического назначения «Витасепт-СКИ»

127

Шевчук Л.М.

Обоснование гигиенических критериев оценки промышленных предприятий как источников загрязнения атмосферного воздуха для корректировки размеров санитарно – защитных зон

137

Стоматология

Корневская Н.А., Городецкая И. В.

Состояние тканей маргинального периодонта при хроническом стрессе зависит от тиреоидного статуса организма

142

Pediatrics

Asiryan E.G.

The correlation between specific antibodies to food allergens in children with atopic dermatitis

Surgery

Nikitina E.V.

The influence of diazepam on indices of cellular and humoral links of immunity in the preoperative period

Yermashkevich S.N.

Rational use of antibiotics in patients who have undergone resection of the stomach for ulcer disease

Pharmacology

Frolova A.V.

Ethereal oils as promising sources on the development of antimicrobial agents for topical treatment of purulent wounds

Otorhinolaryngology

Kunitsky V.S., Semenov S.A., Kulikov A.V.
Treatment of nasal bones fractures

Phthisiology

Kuchko I.V., Semenov V.M., Budritsky A.M.

Clinical and immunological substantiation of vaccine prophylaxis of influenza in patients with pulmonary tuberculosis

Ecology and hygiene

Miklis N.I.

Antimicrobial efficacy of antiseptic «VITASEPT-SKI» for preventive purposes

Shevchuk L.M.

Substantiation of hygienic criteria used for the estimation of the industrial enterprises as sources of atmospheric air pollution for correction of the size of sanitary – protective zones

Dentistry

Korenevskaya N.A., Gorodetskaya I.V.

The condition of marginal periodontium tissues under chronic stress depends on organism's thyroid status

Фармакогнозия и ботаника**Любаковская Л.А., Яковлева О.А.**Фенольные соединения сирени in vivo и в культуре in vitro **150****Яковлева О.А., Любаковская Л.А.**Антимикробная и антиоксидантная активность сирени сорта «М.Шолохов» in vivo и in vitro **156****Практическое здравоохранение****Донисевич А.А.**Динамика основных показателей здоровья населения Минской области **161****Медицинская психология****Церковский А.Л.**Особенности самотношения студентов-медиков **171****Педагогика и психология высшей школы****Дейкало В.П., Коневалова Н.Ю., Кунцевич З.С., Щупакова А.Н., Семенов В.М., Сергиевич А.В.**Педагогическая диагностика качества учебного процесса в медицинском вузе **177****Полуян Ю.С., Сачек М.Г., Бледнов А.В., Москалев К.В., Сачек К.В., Федянин С.Д., Коваленко А.А., Штурич И.П., Ермашкевич С.Н., Кузнецов Е.В., Косинец В.А., Выхристенко К.С., Деркач В.В.**Рейтинговая оценка знаний студентов 5 курса лечебного факультета по госпитальной хирургии **187****Некролог****192****Правила для авторов****193****Botany and pharmacognosy****Lyubakovskaya L.A., Yakovleva O.A.**

Phenol compounds of the lilac in vivo and in the culture in vitro

Yakovleva O.A., Lyubakovskaya L.A.

Antimicrobial and antioxidant activity of the lilac of the kind «M. Sholokhov» in vivo and in vitro

Public health**Donisevich A.A.**

Dynamics of the basic health indices of the population of Minsk region

Medical psychology**Tserkovsky A.L.**

The peculiarities of the attitude of medical students towards themselves

Pedagogics and psychology of higher school**Deykalo V.P., Konevalova N.Y., Kuntsevich Z.S., Shchupakova A.N., Semenov V.M., Sergievich A.V.**

Pedagogical diagnostics of the teaching process quality at the medical university

Poluyan Y.S., Sachek M.G., Blednov A.V., Moskalev K.V., Sachek K.V., Fedyanin S.D., Kovalenko A.A., Shturich I.P., Yermashkevich S.N., Kuznetsov E.V., Kosinets V.A., Vykhristenko K.S., Derkach V.V.

Rating system to evaluate the knowledge of the fifth-year medical students in hospital surgery

Obituary notice**Instructions for authors**

ОБ АДГЕЗИИ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ КОККОВ

ЗУБАРЕВА И.В., БЕРЕНШТЕЙН Т.Ф., ФЕДЯНИН С.Д.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра клинической микробиологии*

Резюме. Данная обзорная статья, которая включает 62 литературных источника, отражает вопросы адгезии грамположительных кокков (стрептококков и стафилококков). В работе представлены данные об адгезинах, с помощью которых стрептококки и стафилококки прикрепляются к клеткам макроорганизма. Указываются рецепторы разных клеток, которые связывают стрептококки и стафилококки.

Рассмотрены различные механизмы адгезии грамположительных кокков. Показано влияние ряда физико-химических и биологических факторов на адгезию.

Проанализированы и обобщены материалы исследований, позволяющие глубже изучить природу и характер взаимодействия микро- и макроорганизма, имеющие значение для разработки эффективных способов борьбы с инфекциями. Эти данные могут способствовать созданию нового профилактического направления в борьбе с инфекционными заболеваниями, мероприятия которого будут иметь антиадгезивную направленность.

Ключевые слова: адгезия, адгезины, стрептококки, стафилококки.

Abstract. The present review article has been compiled from 62 original sources. It deals with adhesion of gram-positive cocci (streptococci and staphylococci). The findings about adhesion with the help of which streptococci and staphylococci adhere to the cells of macroorganism are presented in this work. The receptors of different cells for streptococcal and staphylococcal binding are described.

Various mechanisms of gram-positive cocci adhesion are discussed. The influence of a number of physical, chemical, and biological factors on adhesion is shown.

The data concerning microbial adhesion help to gain a deeper insight into pathogen-host interaction that is essential for elaboration of effective means to combat infections. The results of investigations in this field may contribute to the progress of new direction in infection prophylaxis based on antiadhesive strategy.

Целью настоящей работы является обобщение материалов исследований о различных механизмах адгезии грамположительных кокков (стрептококков, стафилококков), об их адгезинах и рецепторах клеток макроорганизма, которые связывают стрептококки и стафилококки.

Вопрос об адгезии бактерий к клеткам макроорганизма представляет значительный интерес в связи с тем, что понимание этого процесса позволяет раскрыть механизмы вза-

имоотношения между микроорганизмами и макроорганизмом, изучить группы рецепторов, с помощью которых осуществляется прямой контакт и взаимодействие клеток между собой [1, 2, 3, 4]. Исследования по адгезии бактерий к клеткам макроорганизма имеют важное значение для разработки эффективных способов борьбы с инфекционными заболеваниями [5].

Известно, что прикрепление бактерий к клеткам макроорганизма обеспечивает их вирулентность, адгезины влияют на характер иммунного ответа. Клетки макроорганизма имеют структуры, которые взаимодействуют с адгезинами бактерий [5, 6].

Адгезия – сложный процесс, который складывается из суммы неспецифических и лиганд-рецепторных взаимодействий, меняющий функциональное состояние клетки. В этом процессе участвуют электростатические заряды бактерий, специфические морфологические структуры и химические связи между адгезинами бактерий и специфическими рецепторами на поверхности клеток. Адгезия начинается с сигнала на эффекторные молекулы и органеллы клетки, что ведет к перестройке плазматической мембраны. С одной стороны, это ведет к закреплению на субстрате, а с другой – вызывает «вторичные» реакции – респираторный взрыв, секрецию. Исследования адгезии, проведенные с помощью электронной микроскопии, позволили выявить 3 типа адгезии, охарактеризованные как «свободный», «крепкий» или «внедренный». Адгезия может быть необратимая, долговременная, прочная, приводящая к образованию пленок, микроколоний, продолжающаяся в течение всей жизни микроорганизма. Такая адгезия влияет на жизненно важные показатели жизнедеятельности (метаболизм, скорость роста, устойчивость к неблагоприятным воздействиям). Существует обратимая адгезия, когда клетки легко смываются при более интенсивном встряхивании и почти полностью сходят с поверхности через непродолжительное время инкубации [3]. Преимущество обратимой адгезии заключается в том, что клетка омывается жидкостью, и обмен веществами с окружающей средой не затруднен. В то же время преимущество прикрепленного состояния состоит в том, что большая концентрация клеток позволяет использовать «средства коллективной защиты» и межклеточной коммуникации более эффективно, так как быстрее достигается концентрация всех внеклеточных соединений [4].

Микробная адгезия может служить моделью клеточного распознавания, опосредованного углеводами. Чтобы вызвать болезнь, бактерии должны быть способны прикрепиться к поверхности хотя бы одной какой-то ткани восприимчивого организма-хозяина.

Бактериальная адгезия различна не только в разных тканях, но также у разных видов и

даже у разных особей одного и того же вида, находясь в зависимости от возраста, генетических особенностей и состояния здоровья организма-хозяина.

Различают специфическую и неспецифическую адгезию. Неспецифическая происходит за счет способности микроорганизмов фиксироваться к различным поверхностям за счет гидрофобных и гидрофильных взаимодействий и/или электростатических сил. Специфической называется адгезия, при которой бактерия взаимодействует с определенными участками на поверхности клеток (рецепторами) с помощью адгезинов.

Под рецептором подразумевают структуру, комплементарную адгезину и находящуюся на поверхности эукариотической клетки. Функцию рецепторов в процессе адгезии выполняют углеводные или пептидные (белковые) фрагменты, локализованные на мембране эукариотических клеток.

Под адгезинами понимают поверхностные структуры микробных клеток и входящие в их состав макромолекулы, обычно белки, посредством которых осуществляется прикрепление к специфическим поверхностям. Адгезины – это особые специфические макромолекулярные комплексы микробных клеток, входящие в состав бактериальных фимбрий или поверхностных структур клеточной стенки, с помощью которых происходит фиксация возбудителя на поверхности слизистой. Морфология их разнообразна. Одни локализуются вдоль поверхности фимбрий и являются их структурными компонентами. Другие связаны с клеточной стенкой бактерий. Некоторые из них определяют прочную адгезию клеток и относятся к разряду углеводов, гликопротеинов и гликолипидов. Имеются 4 пути сборки фимбриальных бактериальных адгезинов: 1) шапероновый путь; 2) альтернативный шапероновый путь; 3) путь общей секреции; 4) путь внеклеточной нуклеации – преципитации [7]. Выделяют 4 группы микроорганизмов в зависимости от наличия адгезинов: 1) штаммы, имеющие только D-маннозочувствительный – гемагглютинин (ГА); 2) имеющие только D-маннозорезистентный-ГА; 3) имеющие как D-маннозочувствительный,

так и D-маннозрезистентный -ГА; 4) штаммы, не имеющие ГА. Существуют скрытые участки адгезинов, локализованные на фимбриях, которые обуславливают маннозочувствительную активность фимбрий 1 типа. Регуляция адгезии некоторых микроорганизмов может осуществляться посредством летучих соединений – летучих антиадгезинов. Доказано влияние одной бактериальной колонии на адгезивные свойства другой [8, 9]. Агрегация бактерий возможна между микроорганизмами одного вида и между бактериями разных родов. Усилению адгезии способствуют специфические экзополимеры – полисахариды, липополисахариды, гликопротеины и белки, а также увеличение подвижности микроорганизмов. Активность адгезинов блокируется маннанами и антителами к адгезинам. Также снижение адгезии наблюдается при образовании специфических экзополисахаридов, ферментов, модифицирующих адгезивные полимеры, поверхностно-активных веществ, при ослаблении подвижности микроорганизмов. Адсорбция на эпителиальных клетках и самоагрегация ингибируются моносахаридами и дрожжевыми маннанами. Маннозочувствительная адгезия осуществляется посредством лектиноподобных компонентов или при белок – белковом взаимодействии. Роль адгезинов у бактерий могут выполнять агглютинирующие белки-лектины, непосредственно связанные с внешней мембраной бактерий, либо другие бактериальные гликопротеины.

Лектины – агглютинирующие клетку и специфичные к углеводам белки, найденные в растениях, обычно в семенах (фитогемагглютинины), и в организмах беспозвоночных и низших позвоночных. Связывание лектинов с поверхностью плазматической мембраны клеток имеет для структурного и функционального состояния мембран разнообразные следствия, например, вызывает изменения в расположении поверхностных гликопротеинов, в физическом состоянии мембранных липидов, проницаемости мембраны для различных веществ и активности мембранных ферментов. Особое значение среди гликансвязывающих лектинов бактерий имеет LL-1,6 гликан. Предупреждение адгезии бактерий к тканям

полости рта возможно благодаря аналогам гликана. Лектиноподобные взаимодействия между бактериями и углеводными компонентами мембран моноцитов блокируются некоторыми веществами: фруктозой, N – ацетилнейраминовой кислотой [10]. Кроме этого, некоторые лектины сами могут ингибировать адгезию. Так, *in vitro* ConA ингибирует связывание *Streptococcus pyogenes* с клетками ротоглоточного эпителия. Аналогичной способностью обладают такие сахара, как N-acetyl-D-galactosamine и D-galactose [11]. В зависимости от количества доступных для лектинов рецепторов на эпителиальных клетках, так и различиями в аффинности и валентности самих лектинов и их конфигурации величина адгезии микроорганизмов на клетках хозяина будет отличаться [12].

Адгезия стрептококка

Молекулярные механизмы адгезии различны у разных видов стрептококков бактерий. Стрептококки на первом этапе инфекции колонизируют ткани животного посредством адгезии на клетках. Результаты расшифровки генома стрептококка показали, что в этом процессе принимают участие 13 бактериальных факторов, в т.ч. фимбриальный белок, фибронектинсвязывающие, коллагенсвязывающие, галактозосвязывающий, витронектинсвязывающий протеины, капсульный гиалуронат, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, фактор сывороточной опалесценции. Они вступают в специфическое взаимодействие с различными компонентами клеток и межклеточного вещества хозяина, в том числе фибронектином, фибриногеном, коллагеном, витронектином, фукозилированным гликопротеином, интегральными мембранными протеинами CD46 и CD44 кератиноцитов [13]. Ряд бактериальных адгезинов проявляют активность к одним и тем же субстратам. Например, фибронектин могут связывать, по меньшей мере, 3 протеиновых агента. У пиогенного стрептококка такую активность могут проявлять 4-5 белков. Из числа перечисленных выше факторов основную роль в процессе адгезии играют липотейхоевая кислота, протеин M,

фибронектинсвязывающий и коллагенсвязывающие протеины.

Различные виды и штаммы одного вида и штаммы одного вида стрептококков отличаются по способности прикрепляться к различным типам клеток слизистой оболочки полости рта человека.

В частности изучали *in vitro* адгезию *Streptococcus mitis* к клеткам щечного эпителия человека (КЗЭЧ). Смеси бактерий и эпителиальных клеток в соотношении 200:1 инкубировали при 37°C и pH=7-8 в течение 60 мин. При этих условиях до восьми бактериальных клеток адгезировали к одной КЗЭЧ. Преинкубация *Streptococcus mitis* в слюне усиливала адгезию приблизительно в четыре раза. Снижение адгезии наблюдали в том случае, когда бактериальные клетки преинкубировали в прогретой или обработанной трипсином слюне. Адгезия преинкубированных в слюне *Streptococcus mitis* почти полностью блокировалась после обработки КЗЭЧ N-ацетилнейраминовой кислотой и в меньшей степени – глюкозой и галактозой. Обработка преинкубированных в слюне бактериальных клеток дивалентными катионами или высокотропными анионами не влияла на их адгезию КЗЭЧ. Допускается, что глюкоза, галактоза и N-ацетилнейраминовая кислота входят в состав лектинов, опосредующих адгезию *Streptococcus mitis* на клетках щечного эпителия [14].

У стрептококков ротовой полости в формировании адгезинов участвуют белки с молекулярной массой 158-166 кД и липопротеины с молекулярной массой 32-33 кД [15].

Клетки *Streptococcus mutans* практически не фиксируются на эпителиальных клетках языка и щек, но при наличии сахарозы прикрепляются к поверхности зубов. Напротив, эпителиальные поверхности полости рта значительно обсеменены *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus salivarius*. Ксилит уменьшает адгезию *Streptococcus mutans* [16].

Липотейхоевая кислота из *Streptococcus sanguis* является природным гликозильным акцептором для глюкозилтрансфераз [17]. Стрептококки групп А и В связываются с терминальным NH₂-концом фибронектинового рецеп-

тора эпителиальных клеток посредством поверхностных компонентов бактериальной клетки, таких, как липотейхоевая кислота и белки.

В зависимости от сорбентов адгезивные свойства микроорганизмов (*Streptococcus sanguis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus anginosus*) значительно отличались. В качестве сорбентов использовались гидроксиапатиты, сиаловокислые адгезины, богатые пролином белки, нанесенные на латекс [18], фибронектин, прикрепленный к твердой фазе полистирола [19].

Изучалась адгезия 3Н-меченого *Streptococcus mutans* на сферических частичках гидроксиапатита. Было показано, что обработка слюной, не содержащей лактоферрин, защищала от стрептококкового связывания более эффективно, чем обработка одним буферным раствором. Однако использование аполактоферрина или Fe³⁺-насыщенного аполактоферрина (200 мг/мл) значительно увеличивало ингибирование. Таким образом, лактоферринуправляемое ингибирование адгезии *Streptococcus mutans* на покрытых слюной частичках гидроксиапатита является неспецифической антибактериальной функцией указанного белка [20].

Известно, что *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis* более активно адгезировались к поверхностям, покрытым слюной, чем альбумином [21].

С помощью гель-фильтрации с трисакриле GP200 М из муцинсодержащей фракции подязычной слюны человека выделен белок с молекулярной массой 300 кД, усиливающий адгезию *S. mutans* JBP серотипа к гидроксиапатиту. Установлено, что галактозамин, маннозамин, L-лизин, спермин, путресцин и аммония хлорид угнетают активность этого белка, в то время как другие сахара, включая N-ацетилгексозамин, не оказывают такого влияния. Таким образом, специфическое угнетение активности белка-промотора адгезии *Streptococcus mutans* JBP к гидроксиапатиту связано с соединениями, содержащими первичные аминогруппы. Ацетилирование этих аминогрупп приводит к утрате ингибирующих свойств. Антиадгезивный эффект

Streptococcus mutans вызывают компоненты зерен кофе [22].

Изучена адгезия оральных стрептококков к 5 вариантам экспериментальных сложных смол. В качестве контроля использовали коммерческую смолу, применяемую в стоматологии. Образцы смол погружали в донорскую слюну на 1 час при 37°C, отмывали и изучали на предмет адгезии к ним штаммов *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mutans* и *Streptococcus sobinus*. Положительная сильная корреляционная связь между числом адгезированных клеток и углом контакта наблюдалась у *Streptococcus sanguis* только не с покрытиями слюной образцами. Число прикрепившихся клеток *Streptococcus mutans* коррелировало с величиной дзета потенциала смолы независимо от ее обработки слюной [23].

Стрептококки способны адгезироваться друг к другу, что может быть важным при их накоплении в ротовой полости и развитии воспалительных заболеваний [24].

Streptococcus pneumoniae содержит поверхностный фосфорил-холин в составе тейхоевой кислоты, к которому нековалентно прикреплены холинсвязывающие белки, один из которых СвА белок с молекулярной массой 75 кД, основная функция которого состоит в адгезии [25]. Белокзависимые пептидпермеазы *Streptococcus pneumoniae* опосредуют цитоадгезивность по отношению к клеткам легкого и клеткам эндотелия человека [26].

У *Streptococcus parasanguis* была произведена идентификация дипептидных повторов и сигнала сортировки в клеточную стенку у ассоциированного с фимбриями адгезина Fap1. Было выявлено, что: 1) одной открытой рамки считывания fap1 достаточно для экспрессии гена fap1, ассоциированного с фимбриями белка Fap1 и адгезии; 2) прикрепление ассоциированного с фимбриями белка Fap1 к поверхности требуется для образования длинных фимбрий; 3) эти фимбрии участвуют в адгезии клеток [27]. В дальнейшем была показана роль другого адгезина, белка secA2 в секреции и гликозилировании фимбриального адгезина у *Streptococcus parasanguis* [28].

Результаты исследований показывают, что короткие компоненты фимбрий не участву-

ют в адгезии, а адгезивная активность фимбрий стрептококка определялась за счет их длинного участка, состоящего из высокомолекулярных полипептидов [29].

Установлено, что адгезин F1 *Streptococcus pyogenes* связывается с фибронектином клеток кожи человека [30]. Эффективное связывание стрептококков группы А требует фибронектинсвязывающих белков, которые соединяют бактерию с интегринами клеток человека и активируют сигнальные каскады для последующего проникновения микроорганизма [31].

На эпителиальных клетках полости рта человека хорошо фиксируются штаммы *Streptococcus pyogenes*, содержащие белок М. Известно, что посредством этого антигена происходит прикрепление стрептококка. Но клетки стрептококка без белка М также способны к адгезии. После избирательного удаления белка М на поверхности бактериальной клетки остаются неповрежденные фимбрии. Бактерии без белка М, но с фимбриями, прикрепляются к эпителиальным клеткам в таком же количестве, как и интактные. Удаление протеина М и фимбрий с поверхности клетки лишает ее адгезивных свойств. Наиболее распространенные серотипы М-протеина М1 и М3 характерны для патогенных стрептококков группы А и обеспечивают адгезию верхних дыхательных путей и кожи, что является первым этапом колонизации. Механизм адгезии за счет протеина М определял последующую инвазию стрептококка в клетки. Так же М-белок обуславливает адгезию стрептококков к кератиноцитам посредством СД46 при кожных инфекциях.

Электронно-микроскопически выявлены мостики, в качестве которых выступают фимбрии, между микроорганизмом и мембраной эпителиальной клетки. С фимбриями ассоциированы тейхоевые кислоты стрептококка. Липотейхоевая кислота связывает фибронектин на поверхности эпителиальных клеток, обеспечивая прикрепление к последним бактерии. На долю этого мощного адгезина приходится около 60% всей адгезивности бактерии по отношению к эпителиальным клеткам [32].

Липотейхоевая кислота и М-белок – двойные адгезины стрептококков группы А. М-белок играет роль в прилипании стрептококков к клеткам Нер-2. Липотейхоевая кислота способствует прилипанию стрептококков к фарингиальным и буккальным клеткам. Участие в прилипании вторичных адгезинов, таких, как М-белок, может зависеть от типа клеток хозяина [32]. Карбоксилтерминальный участок молекулы протеина М локализуется в наружной мембране бактериальной клетки, а ее аминотерминальный участок выступает над поверхностью, образуя плотно скрученный спиральный димер фимбрий. Аналогичную структуру имеют такие протеины эукариотов, как тропомиозин, кератин, десмин, виментин, миозин, эпидермин и фибриноген. Фимбриальные протеины стрептококков группы А делятся на 2 класса в соответствии со способностью (класс I) или неспособностью (класс II) реагировать с антителами к С-повторяющимся участкам их молекулы. Кроме того, у штаммов с протеинами М класса I не секретируется фактор сывороточной опалесценции, в отличие от штаммов с протеином М класса II. N-терминальный домен молекул протеинов М вариабелен, а С-терминальный домен, напротив, консервативен. Всего у стрептококков группы А идентифицировано 80 типов протеина М, однако размер его молекулы может меняться.

Неспецифическая адгезия стрептококков группы В к эпителиальным клеткам осуществляется за счет гидрофобных поверхностей белков. Стрептококки группы В, обладающие только полисахаридными поверхностными АГ, являются преимущественно гидрофильными, а белковые или белковые и полисахаридные АГ – гидрофобными. Обработка нейраминидазой усиливала гидрофобность гидрофильных штаммов. Капсульная нейраминная кислота маскирует поверхностные гидрофобные белки. Адгезия гидрофобных штаммов к клеткам защежного эпителия человека (о которой судили по количеству бактерий, прикрепившихся к 50 эпителиальным клеткам) снижалась в 2-3 раза при добавлении гидрофобных белков стрептококков или специфических АГ к этим белкам. Отмечается,

что адгезия является одноступенчатым процессом, не требующим наличия липотейхоевой кислоты [26].

Адгезия стафилококка

Механизмы адгезии и адгезины стафилококка отличаются от механизмов адгезии и адгезинов других микроорганизмов. Так, основным адгезином золотистого стафилококка является хлопьеобразующий фактор (MSCRAMM, Clumping) – фибриноген связывающий белок, локализованный на поверхности бактериальной клетки. Молекулы этого белка тесно связываются с пептидогликаном клеточной стенки [33]. Он состоит из двух субъединиц: ClfA и ClfB. ClfA является активатором связывания фибриногена и фибрина с бактериальной клеткой. Он узнает совместно с интегрином кровяных телец $\alpha IIb\beta^3$ один и тот же домен на самом крайнем участке С-конца γ цепи фибриногена. Ион Ca^{2+} ингибирует связывание пептида, включенного в фибриногеновую γ цепь. Ca^{2+} связывается с сайтом(ами) внутри Clf A и ингибирует конформационное соединение, которое несовместимо со связыванием на С-конце γ цепи фибриногена [34]. ClfB может связываться с эпителиальными клетками и кератиноцитами, играет одну из важных ролей в колонизации полости носа [35], способствует прикреплению к коже и развитию инфекции.

Коллагеновый адгезин (CNA) золотистого стафилококка играет важную роль в патогенезе септического артрита [36, 37] и гнойно-воспалительных заболеваний роговицы глаза [38]. Этот адгезин кодируется коллагенадгезин – геном (cna) и Geh D [39, 40]. Кроме того, этот адгезин может взаимодействовать с фактором Виллебранда и играет важную роль в образовании инфекционного тромба [41]. Коллагеновый адгезин (CNA) золотистого стафилококка на 62% подобен коллагеновому адгезину *Enterococcus faecium* [42].

Из золотистого стафилококка штамма Newman выделен внеклеточный белок Ear. Этот белок может быть в олигомерной форме и способен связываться с белками плазмы крови: фибриногеном, фибронектином, протром-

бином [43, 44]. У этого же штамма описаны связывающие фибронектин белки (FnBPs). Они регулируются генами *fnbA* и *fnbB* [45, 46]. У золотистого стафилококка это FnBPA и FnBPB белки. Эти белки играют важную роль в процессе колонизации [47] и могут многократно прикрепляться к фибронектину клетки хозяина посредством tandemных бета-застежек-молний [48].

Еще один адгезин золотистого стафилококка белкового происхождения, который связывается с фибронектином – Ehb. Он состоит из нескольких областей, включая большую центральную область с 44 несовершенными повторами 126 аминокислот [49].

Из *Staphylococcus epidermidis* 1457 и RP62A выделен линейный (β -1,6)-связанный глюкозамингликан, участвующий в межклеточной адгезии [50]. Выявлено, что только одновременная экспрессия генов *icaA*, *icaD*, *icaC* приводит к активному синтезу межклеточного полисахаридного адгезина *Staphylococcus epidermidis* (гомополимер из остатков GlcNAc β 1-6) [51]. Адгезия *Staphylococcus saprophyticus* к почечному цилиндрическому эпителию также опосредуется N-ацетил-галактозамин-специфичной структурой. Кроме этого, у эпидермального стафилококка имеется полисахаридный интрацеллюлярный адгезин/гемагглютинин (PIA/HA), который участвует в образовании биопленки на биоматериалах [52, 53].

Взаимодействие золотистого стафилококка с тромбоцитами крови человека имеет существенное значение в патогенезе инфекционного эндокардита. Оно осуществляется посредством белка A стафилококка и gC1qR/p33 тромбоцита [54].

Выявлен белок стафилококка, который является одним из факторов вирулентности и участвует в адгезии – стафилококковый гаптоглобиновый рецептор (HagA). Подобно другим гаптоглобиновым рецепторам, которые имеют грамположительные микроорганизмы, HagA связывает не только гемоглобин, но также и комплексы гаптоглобин-гемоглобина даже с более высокой близостью. Закрепление лиганда возможно двумя областями, состоящими приблизительно из 145 остатков

аминокислот, расположенных в пределах части N-конца белка. Экспрессия HagA строго управлялась через железозависимый транскрипционный регулятор Mex [55].

Было выявлено, что аминокислотные и карбоксильные концевые домены энтеротоксина E стафилококков опосредуют специфическое взаимодействие с вариацией β -цепи рецептора Т-клеток. Энтеротоксины А и Е стафилококков являются близкородственными бактериальными суперантигенами, которые связываются с основным комплексом гистосовместимости класса II и активируют различные субпопуляции Т-лимфоцитов, несущих различные вариационные элементы β -цепи рецептора Т-клеток. N-концевой участок энтеротоксина Е, по-видимому, важен только для активации Т-клеток энтеротоксином Е, тогда как С-концевой необходим для опосредуемой энтеротоксинами А и Е активации Т-клеток. Функциональные домены, ответственные за специфичность для рецепторов Т-клеток и для связывания основного комплекса гистосовместимости класса II, различны [56].

Адгезия *Staphylococcus aureus* к различным монослоям клеток эукариотов отличается. Выявлено, что адгезия золотистого стафилококка к первичному монослою клеток, производному от мезотелиальных клеток человека, и полуперививаемому монослою клеток эмбрионального легкого человека была значительно выше, чем к непрерывному монослою клеток Hela, Vero или HEp2. Фибронектин, протеин А и АТ к протеину А существенно не влияли, а липотейхоевая кислота значительно тормозила адгезию.

Имеются данные о том, что экстракт тейхоевых кислот клеточной стенки стафилококка частично ингибирует прикрепление нативных бактерий, что дает основание отнести тейхоевые кислоты к субстанциям, выполняющим адгезивную функцию. Сахароза и соли серебра препятствуют образованию золотистым стафилококком биопленки [57, 58]. Липотейхоевая кислота тормозит адгезию золотистого стафилококка к клеткам эндотелия [59].

Установлено, что адгезия штаммов *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mutans* к различным покрытиям, содержащим

титан-окси-нитриды (TiNOX), осуществляется через адсорбированную пленку фибриногена [60].

При изучении адгезии *Staphylococcus aureus* к полилактидам, силикону и титану показано, что альбуминовое покрытие было эффективным методом ингибирования адгезии стафилококка ко всем исследованным поверхностям [61].

Представляют интерес сведения о том, что после перенесенной инфекции, вызванной риновирусом 16 серотипа, происходит усиление адгезии *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* к эпителиальным клеткам слизистой носа человека в 1,5-2,5 раза. Авторы объясняют это явление усилением экспрессии фибронектина, рецептора к фактору активации тромбоцитов, молекулы адгезии, ассоциированной с раковым эмбриональным антигеном [62].

Заключение

Результаты исследований адгезии бактерий позволяют глубже изучить природу и характер взаимодействия микро- и макроорганизма. Очевидна значимость изучения процесса адгезии и бактериальных адгезинов. До конца не раскрыты механизмы адгезии. Разнообразие механизмов возможно благодаря множеству рецепторов клеток человека и адгезинов бактерий, участвующих в адгезии. На величину адгезии оказывает влияние конфигурация рецепторов, их аффинность, валентность. Существуют вещества, которые способны увеличивать или уменьшать величину адгезии. Эти данные могут способствовать созданию нового профилактического направления в борьбе с инфекционными заболеваниями, мероприятия которого будут иметь антиадгезивную направленность.

Литература

1. Quantitative studies of the binding of the class II PapG adhesin from uropathogenic *Escherichia coli* to oligosaccharides / A. Larsson [et al.] // Bioorg Med Chem. – 2003. – Vol. 11, N10. – P. 2255-2261.
2. *Escherichia coli* 83972 inhibits catheter adherence by a broad spectrum of uropathogens / B. W. Trautner [et al.] // Urology. – 2003. – Vol. 61, N 5. – P. 1059-1062.
3. Николаев, Ю. А. /Внеклеточные факторы, влияющие на адгезию *Pseudomonas fluorescens* на стекле / Ю. А. Николаев, Дж. И. Проссер // Микробиология. – 2000. – Т. 69, N 2. – С. 231-236.
4. Николаев, Ю. А. Свойства адгезина и антиадгезина *Pseudomonas fluorescens* / Ю. А. Николаев, Дж. И. Проссер // Микробиология. – 2000. – Т. 69, N 2. – С. 237-242.
5. Tiemstra, J. Role of non-group A streptococci in acute pharyngitis / J. Tiemstra, R. L. Miranda // J. Am Board Fam Med. – 2009. – Vol. 22, N 6. – P. 663-669.
6. Wizemann, T. M. Adhesins as targets for vaccine development / T. M. Wizemann., J. E. Adamou., S. Langermann // Emerg-Infect-Dis. – 1999. – Vol. 5, N 3. – P. 395-403.
7. Soto Gabriel, E. Bacterial adhesins: Common themes and variations in architecture and assembly / E. Soto Gabriel, Scot Hultgren // J. Bacteriol. – 1999, N 4. – P. 1059-1071.
8. Николаев, Ю. А. Регуляция адгезии бактерий *Pseudomonas fluorescens* под влиянием дистантных межклеточных взаимодействий / Ю. А. Николаев // Микробиология. – 2000. – Т. 69, N 3. – С. 356-361.
9. Николаев, Ю. А. Регуляция адгезии клеток *Pseudomonas fluorescens* к стеклу летучими соединениями, выделенными культурой / Ю. А. Николаев, Дж. И. Проссер., Р. И. Виттли // Микробиология. – 2000. – Т. 69, № 3. – С. 352-355.
10. Galperin, M. Yu. Glucan binding lectins of oral streptococci / M. Yu Galperin., R. Doyle // J. Acta histochem. – 1994. – Vol. 96, N 3. – P. 237-238.
11. Binding of *Streptococcus mutans* SR protein to human monocytes: Production of tumor necrosis factor, interleukin 1, and interleukin 6 / Soell Martine [et al.] // Infect. and Immun. – 1994. – P. 62- 65.
12. Nada Lectin mediated binding of *Streptococcus pyogenes* to human oropharyngeal mucosal epithelial cells / K. S. Kumar [et al.] // Indian J. Exp. Biol. – 1996. – Vol. 34, N 3. – P. 270-271.
13. Multiple adhesion proteins on the cell surface of *Streptococcus gordonii* are involved in adhesion to human fibronectin / N. S. Jakubovics [et al.] // Microbiology. – 2009. – Vol. 155. – P. 3572-3580.
14. Hirasawa, M. Adherence to human buccal epithelial cells by *Streptococcus mitis* / M Hirasawa., K. Takada, T. Ikeda. // Microb. Ecol. Health and Disease. – 1994 – Vol 7, № 3. – P. 153-159.
15. Jenkinson Howard, F. Cell surface protein receptors in oral streptococci / F. Jenkinson Howard // FEMS Microbiol. Lett. – 1994. – Vol. 121, N 2. – P. 133-140.
16. Soderling, E. M. Xylitol and Erythritol Decrease Adherence of Polysaccharide-Producing Oral Streptococci / E. M. Soderling, A. M. Hietala-Lenkkeri // Curr. Microbiol. – 2009. – Sept. 24.
17. Chiu, Teh-hsing. Lipoteichoic acid from *Streptococcus sanguis* is a natural glucosyl acceptor for glucosyltransferases / Chiu Teh-hsing, Baker John J. // Biochem. And Biophys Res. Commun. – 1994. – Vol. 202, N 3. – P. 1407-1412.

18. Adhesive properties of streptococcal species / S. D. Hsu [et al.] // *Microb. Ecol. Health and Disease*. – 1994. – Vol. 7, N 3. – P. 125-137.
19. Tamura Glen, S. Group B Streptococci adhere to a variant of fibronectin attached to solid phase / S. Tamura Glen, E. Rubens Crig // *Mol. Microbiol.* – 1995. – Vol. 15, N 3. – P. 581-589.
20. Binding of *Streptococcus mutans*, serotype c, to saliva-coated hydroxyapatite in the presence and absence of saliva-coated hydroxyapatite in the presence and absence of human lactoferrin / T. Sokka [et al.] // *Microb. Ecol. Health and Disease*. – 1994. – Vol. 7, N 3. – P. 139-144.
21. Leonhardt, A. In vitro adhesion and ribotypes among oral bacteria isolated from plaque on titanium, hydroxyapatite and amalgam surfaces / A. Leonhardt, J. Olsson, G. Dahlen // *Microb. Ecol. Health and Disease*. – 1995. – Vol. 8, N 6. – P. 263-301.
22. Antiadhesive effect of green and roasted coffee on *Streptococcus mutans* adhesive properties on saliva-coated hydroxyapatite beads / M. Daglia [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 2002. – Vol. 50, N 5. – P. 1225-1229.
23. Adhesion of streptococci to saliva-coated and uncoated composite-based resins / N. Satou. [et al.] // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 1996. – Vol. 7, N 12. – P. 749-752.
24. Adhesion of *Streptococcus mutans* to saliva-coated hydroxyapatite formed in situ in microhydroxyapatite formed in situ in microtitre plates / J. H. Van Laar [et al.] // *Microb. Ecol. Health and Disease*. – 1996. – Vol. 9, N 1. – P. 1-8.
25. Contribution of novel choline-binding proteins to adherence, colonization and immunogenicity of *Streptococcus pneumoniae* / Rossenow Carsten [et al.] // *Mol. Microbiol.* – 1997. – Vol. 25, N 5. – P. 819-829.
26. Protein dependent peptide permeases from *Streptococcus pneumoniae* mediate cyto-adherence to type II lung cells and to human endothelial cells: Abstr. Keystone Symp. "Mol. Events Microb. Pathogenesis", Santa Fe, N.M., Jan. 8-14, 1994 / R. Cundell Diana. [et al.] // *J. Cell. Biochem.* – 1994. – Suppl. 18 a.
27. Wu, Hui. Identification of dipeptide repeats and a cell wall sorting signal in the fimbriae-associated adhesin, Fap1, of *Streptococcus parasanguis* / Wu Hui, M. Fives-Taylor Paula // *M. Microbiol.* – 1999. – Vol. 34, N 5. – P. 1070-1081.
28. Chen Qiang. Investigating the role of sec A2 in secretion and glycosylation of a fimbrial adhesin in *Streptococcus parasanguis* FW 213 / Chen Qiang, Wu Hui, M. Fives-Taylor Paula // *M. Microbiol.* – 2004. – Vol. 53, N 3. – P. 843-856.
29. Polypeptides associated with tufts of cell-surface fibrils in an oral streptococcus / W. Jameson Michael. [et al.] // *Microbiology*. – 1995. – Vol. 141, N 10. – P. 2729-2738.
30. A 49-residue peptide from adhesin F1 of *Streptococcus pyogenes* inhibits fibronectin matrix assembly / B. R. Tomasini-Johansson [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276 (26). – P. 23430-23439.
31. Wang, B. Paxillin phosphorylation: bifurcation point downstream of integrin-linked kinase (ILK) in streptococcal invasion / B. Wang, Li S., S. Dedhar, P. P. Cleary // *Cell Microbiol.* – 2007. – Vol. 9, N 6. – P. 1519-1528.
32. Lipoteichoic acid and M protein: dual adhesins of group A Streptococci: Abstr.: 31 th Annu. Meet. Amer. Soc. CM Biol., Boston, Mass., 8-12 Dec., 1991 / Courtney H. S. [et al.] // *J. Cell Biol.* – 1991. – Vol. 115, N 3,2. – P. 360.
33. The dipeptide repeat region of the fibrinogen-binding protein (clumping factor) is regulation for functional expression of the fibrinogen-binding domain on the *Staphylococcus aureus* cell surface / Hartford Orla [et al.] // *Mol. Microbiol.* – 1997. – Vol. 25, N 6. – P. 1065-1076.
34. Dominiecki, M. E. Antibacterial action of extracellular mammalian group IIA phospholipase A2 against grossly clumped *Staphylococcus aureus* / M. E. Dominiecki, J. Weiss // *Infect-Immun.* – 1999. – Vol. 67, N 5. – P. 2299-2305.
35. The fibrinogen-binding MSCRAMM (clumping factor) of *Staphylococcus aureus* has a Ca²⁺-dependent inhibitory site / P. O'Connell David [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273, N 12. – P. 6821-6829.
36. *Staphylococcus aureus* clumping factor B (ClfB) promotes adherence to human type I cytokeratin 10: implications for nasal colonization / L. M. O'Brien [et al.] // *Cell Microbiol.* – 2002. – Vol. 4, N 11. – P. 759-770.
37. The *Staphylococcus aureus* collagen adhesin is a determinant in experimental septic arthritis. *Infect. Immun.* / M. Patti Joseph [et al.] // *And Immun.* – 1994. – Vol. 62, N 1 – P. 152-161.
38. The collagen-binding adhesin is a virulence factor in *Staphylococcus aureus* keratitis / M. N. Rhem [et al.] // *Infect-Immun.* – 2000. – Vol. 68, N 6. – P. 3776-3779.
39. Polymerase chain reaction (PCR) method for the identification of collagen adhesin gene (CNA) in *Staphylococcus-induced* prosthesis infections / L. Montanaro [et al.] // *New-Microbiol.* – 1998. – Vol. 21, N 4. – P. 359-363.
40. Is the GehD lipase from *Staphylococcus epidermidis* a collagen binding adhesin / M. G. Bowden [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, N 45. – P. 43017-43023.
41. Mascari, L. M. Quantification of staphylococcal-collagen binding interactions in whole blood by use of a confocal microscopy shear-adhesion assay / L. M. Mascari, J. M. Ross // *J. Infect Dis.* – 2003. – Vol. 188, N 1 – P. 98-107.
42. Nallapareddy, S. R. Clinical isolates of *Enterococcus faecium* exhibit strain-specific collagen binding mediated by Acm, a new member of the MSCRAMM family / S. R. Nallapareddy, G. M. Weinstock, B. E. Murray // *Mol. Microbiol.* – 2003. – Vol. 47, N 6. – P. 1733-1747.
43. Palma, M. Adherence of *Staphylococcus aureus* is enhanced by an endogenous secreted protein with

- broad binding activity / M. Palma, Haggag, J. I. Flock / J-Bacteriol. – 1999. – Vol. 181, N 9. – P. 2840-2845.
44. Extracellular adherence protein from *Staphylococcus aureus* enhances internalization into eukaryotic cells / A. Haggag [et al.] // Infect. Immun. – 2003. – Vol. 71, N 5. – P. 2310-2317.
 45. Agr-independent regulation of fibronectin-binding protein(s) by the regulatory locus sar in *Staphylococcus aureus* / C. Wolz [et al.] // Mol. Microbiol. – 2000. – Vol. 36, N 1. – P. 230-243.
 46. Detection of fibronectin-binding protein genes in staphylococcal strains from peri-prosthesis infections / L. Montanaro [et al.] // New-Microbiol. – 1999. – Vol. 22, N 4. – P. 331-336.
 47. In vivo and in vitro demonstration that *Staphylococcus aureus* is an intracellular pathogen in the presence or absence of fibronectin-binding proteins / E. Brouillette [et al.] // Microb. Pathog. – 2003. – Vol. 35, N 4. – P. 159-168.
 48. Pathogenic bacteria attach to human fibronectin through a tandem beta-zipper / U. Schwarz-Linek [et al.] // Nature. – 2003. – Vol. 423, N 6936. – P. 177-181.
 49. Analysis of Ebh, a 1.1-megadalton cell wall-associated fibronectin-binding protein of *Staphylococcus aureus* / S. R. Clarke [et al.] // Infect Immun. – 2002. – Vol. 70, N 12. – P. 6680-6687.
 50. The intercellular adhesin involved in biofilm accumulation of *Staphylococcus epidermidis* is a linear b-1,6-linked glucosaminoglycan: Purification and structural analysis / Mack Dietrich [et al.] // J. Bacteriol. – 1996. – Vol. 178, N 1. – P. 175-183.
 51. Characterization of the N-acetylglucosaminyltransferase activity involved in the biosynthesis of the *Staphylococcus epidermidis* polysaccharide intercellular adhesion / Gerke Christine [et al.] // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol. 273, N 29. – P. 18586-18593.
 52. Rupp, M. E. Characterization of *Staphylococcus epidermidis* polysaccharide intercellular adhesin/hemagglutinin in the pathogenesis of intravascular catheter-associated infection in a rat model / M. E. Rupp, J. S. Ulphani, P. D. Fey // Infect-Immun. – 1999. – Vol. 67, N 5. – P. 2656-2659.
 53. Characterization of the importance of polysaccharide intercellular adhesin/hemagglutinin of *Staphylococcus epidermidis* in the pathogenesis of biomaterial-based infection in a mouse foreign body infection model / M. E. Rupp [et al.] // Infect-Immun. – 1999. – Vol. 67, N 5. – P. 2627-2632.
 54. Nguyen, T. *Staphylococcus aureus* protein A recognizes platelet gC1qR/p33: a novel mechanism for staphylococcal interactions with platelets / T. Nguyen, B. Ghebrehwet, E. I. Peerschke // Infect. Immun. – 2000. – Vol. 68, N 4. – P. 2061-2068.
 55. Identification of a novel iron regulated staphylococcal surface protein with haptoglobin-haemoglobin binding activity / A. Dryla [et al.] // Mol. Microbiol. – 2003. – Vol. 49, N 1. – P. 37-53.
 56. Amino and carboxyl-terminal domains of staphylococcal enterotoxin E mediate TCR Vb specific interactions / G. Lamphear James [et al.] // J. Cell. Biochem. – 1994. – Vol. 18d. – P. 366.
 57. Effects of sucrose and silver on *Staphylococcus aureus* biofilms / H. Akiyama [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 1998. – Vol. 42, N 5. – P. 629-634.
 58. Adhesion of *Staphylococcus aureus* to implants with different physicochemical characteristics / A. V. Karlov [et al.] // Bull Exp. Biol. Med. – 2002. – Vol. 277, N 3. – P. 134.
 59. Alteration of organized structure of biofilm formed by *Staphylococcus epidermidis* on soft contact lenses / M. L. Perilli Rrziano [et al.] // J-Biomed. Mater. Res. – 2000. – Vol. 49, N 1. – P. 53-57.
 60. Koerner, R. J. Bacterial adhesion to titanium-oxy-nitride (TiNOX) coatings with different resistivities: a novel approach for the development of biomaterials / R. J. Koerner, L. A. Butterworth, R. Mayer // Biomaterials. – 2002. – Vol. 23, N 14. – P. 2835-2840.
 61. Comparison of bacterial adherence to polylactides, silicone, and titanium / I. Peltonen lauri [et al.] // Acta oto-laryngo. – 2007. – Vol. 127, N 6. – P. 587-593.
 62. Wang, J. H. Rhinovirus enhances various bacterial adhesions to nasal epithelial cells simultaneously / J. H. Wang, H. J. Kwon, Y. J. Jang // Laryngoscope. – 2009. – Vol. 119, N 7. – P. 1406-1411.

Поступила 23.12.2009 г.

Принята в печать 04.03.2010 г.

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АСПИРИНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОРАЖЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

КОЗЛОВСКИЙ В.И., СЕРОУХОВА О.П., АКУЛЕНКО А.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Наблюдающееся при артериальной гипертензии повышение агрегационной способности тромбоцитов требует назначения антиагрегантов, в частности аспирина. Однако вопрос о целесообразности назначения аспирина у таких пациентов в течение ряда лет оставался спорным. Проанализированы современные литературные данные по этому поводу. Показано, что дополнительное к гипотензивной терапии назначение аспирина больным АГ в раннем посткризовом периоде позволяет в ряде случаев снизить показатели агрегации ЛТС. Однако более чем в половине случаев аспирин оказывается неэффективным.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, аспирин.

Abstract. The increase of platelets aggregation capability, observed in arterial hypertension, requires the administration of antiplatelet drugs, aspirin in particular. However, the question concerning the expediency of aspirin administration to such patients remained disputable for a number of years. Modern literature data on this question have been analysed. It has been shown, that in some cases the administration of aspirin in addition to hypotensive therapy in patients with arterial hypertension in the early postcrisis period allows to reduce the indices of aggregation of leukocytes and platelets. Nevertheless in more than half the cases aspirin turns out to be ineffective.

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее серьезных проблем здравоохранения во всем мире [1, 2]. Высокая медико-социальная значимость этого заболевания связана с осложняющими его течение мозговыми инсультами, инфарктами миокарда, застойной сердечной недостаточностью, являющимися, по сути, основными причинами нетрудоспособности, инвалидизации, смертности от ССЗ [3, 4], доля которых в структуре общей смертности составляет 20-50%.

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в профилактике и лечении артериальной гипертензии оптимизация терапии данного заболевания остается одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Важнейшими критериями эффективности лечения считается предупреждение или способствование обратному развитию поражений органов-мишеней (в первую очередь сердца, почек и головного мозга), со снижением, в итоге, повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений и, по возможности, увеличением продолжительность жизни больного. [5].

Коррекция патологических изменений на уровне микроциркуляторного русла, по

мнению ряда авторов, является основой защитного воздействия на органы-мишени [6], и, соответственно, одним из важных направлений лечебных мероприятий у больных артериальной гипертензией.

Разработка новых терапевтических подходов, реализация которых позволит снизить частоту осложнений, общую смертность, затраты на временную и стойкую утраты трудоспособности, является весьма актуальной.

Актуальность применения аспирина у больных АГ

В течение последних лет установлена ключевая роль тромбоцитов в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ и по существу сформировалось новое направление фармакологической коррекции повышенной агрегационной способности тромбоцитов, основанное на регуляции их многогранных свойств. При этом основной целью этого вмешательства является прекращение тромбообразования на стадии формирования тромбоцитарных агрегатов. Однако, несмотря на наличие широкого арсенала средств антитромбоцитарного действия, эффективность антиагрегантов и их использование в клинической практике зачастую сталкивается с рядом проблем. Нерешенными и спорными остаются вопросы определения истинно лечебного либо профилактического действия тех или иных антиагрегантов, неоднозначны результаты, свидетельствующие об эффективности их различных доз (в частности, аспирина, дипиридамола), практически отсутствуют данные об исследовании индивидуальной чувствительности и частоте встречаемости резистентности к ним у отдельных больных [7].

Артериальная гипертензия, как и сахарный диабет, ухудшает прогноз у больных атеротромбозом и, соответственно, способствует увеличению коэффициента польза/риск антитромботической терапии [8].

В настоящее время АСК остается наиболее доступным и широко распространенным антиагрегантным препаратом для вторичной и первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Решение о назначении АСК пациентам с артериальной гипертензией должно основываться на оценке суммарного сердечно-сосудистого риска и/или поражения органов-мишеней.

Представление о пользе и рисках назначения низких доз АСК при АГ основываются на результатах рандомизированных клинических исследований, одним из самых информативных среди которых остается исследование НОТ (Hypertension Optimal Treatment Trial) [9]. Эффективность аспирина в низкой дозе у 18790 больных артериальной гипертензией изучалась в данном исследовании. Одна из задач исследования заключалась в оценке влияния ежедневного приема 75 мг АСК по сравнению с плацебо на течение АГ у пациентов с различными целевыми уровнями диастолического артериального давления (АД): 90,85 и 80 мм рт.ст. АСК значительно уменьшал риск серьезных сердечно-сосудистых событий на 15% и ИМ на 36% при отсутствии изменения частоты инсульта и внутричерепных кровоизлияний, но с возрастанием частоты других серьезных кровотечений на 65%. При ретроспективном анализе результатов исследования НОТ были выделены группы больных артериальной гипертензией, у которых абсолютная польза аспирина превышает возможный риск. У больных с сывороточным уровнем креатинина более 115 мкмоль/л (1,3 мг/дл) было выявлено более значительное снижение частоты сердечно-сосудистых исходов и инфаркта миокарда (на 13 и 7 на 1000 человеко-лет), в то время как риск кровотечений существенно не увеличился. Коэффициент польза/риск оказался также положительным у больных с более высоким исходным общим сердечно-сосудистым риском и более значительным повышением систолического и диастолического АД (снижение риска сердечно-сосудистых исходов на 3,1-3,3 на 1000 человеко-лет; 1,0-1,4 кровотечения на 1000 человеко-лет), в то время как у пациентов с более низким риском нежелательные эффекты аспирина нивелировали прогностическую выгоду лечения [8], [10]. Таким образом, польза профилактического назначения АСК выявляется только при высоком исходном сердечно-сосу-

дистом риске (риск сердечно-сосудистых заболеваний в течение 10 лет – 15-20% по Фрамингемской шкале). Применительно к пациентам с АГ – это больные с умеренным повышением уровня креатинина, старше 50 лет, с высоким или очень высоким суммарным сердечно-сосудистым риском или высокими исходными цифрами АД.

В руководстве Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов 2007 г. [11] приведены следующие рекомендации по применению антитромбоцитарных средств у больных артериальной гипертензией:

- При отсутствии повышенного риска кровотечений больным артериальной гипертензией, перенесшим сердечно-сосудистые осложнения, следует назначать антитромбоцитарные агенты, прежде всего аспирин в низкой дозе.

- При отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний аспирин в низкой дозе показан больным артериальной гипертензией в возрасте старше 50 лет, при наличии умеренного повышения сывороточного креатинина или высокого сердечно-сосудистого риска. Во всех этих случаях польза лечения превосходила риск (снижение частоты инфаркта миокарда превышало риск кровотечений).

- Чтобы свести к минимуму риск геморрагического инсульта, антитромбоцитарную терапию следует начинать после достижения контроля АД.

Следует помнить, что для уменьшения риска геморрагического инсульта АСК должна назначаться только после достижения адекватного контроля АД.

Т.о., не вызывает сомнения целесообразность длительного профилактического применения аспирина в дозе 75-100 мг/сут у пациентов группы высокого риска, у которых ежегодная частота неблагоприятных исходов достигает 4-8%.

По данным мета-анализа 287 исследований, применение аспирина и других антитромботических средств с целью вторичной профилактики приводит к снижению суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений (нефатальный инфаркт миокарда и инсульт и

смерть от сосудистых причин) примерно на 25%, в том числе инфаркта миокарда на 34%, нефатального инсульта на 25% и сосудистой смерти примерно на 15% [12]. Профилактический эффект аспирина был статистически значимым во всех группах больных высокого риска, в том числе с острым и перенесенным инфарктом миокарда, острым инсультом и нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе [13]. Применение аспирина позволяло избежать развития, по крайней мере, 10-20 фатальных и нефатальных сосудистых исходов на каждые 1000 пациентов, продолжавших лечение в течение 1 года [8].

При мета-анализе 142 клинических исследований, в которых изучалась эффективность вторичной профилактики у 100000 пациентов, страдавших и не страдавших артериальной гипертензией, антитромбоцитарная терапия по сравнению с плацебо привела к достоверному снижению общей смертности, а также риска нефатального инфаркта миокарда и инсульта и суммарного риска основных сердечно-сосудистых осложнений. В подгруппе больных с АГ (29 исследований; $p=10600$) применение антитромбоцитарных препаратов сопровождалось еще более выраженным снижением риска основных сердечно-сосудистых исходов (примерно в 1,5 раза) [14, 8].

Таким образом, наличие АГ является дополнительным доводом в пользу назначения аспирина с целью длительной вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

К вопросу о взаимодействии иАПФ и аспирина

В предшествующие годы высказывалось мнение о возможном негативном взаимодействии ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) с аспирином. Основанием для такого предположения являлись данные о разнонаправленном влиянии указанных средств на синтез простагландинов.

В целом ряде исследований было показано, что применение аспирина, индометацина и других нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) снижает антигипер-

тензивное действие иАПФ, уменьшает их положительное влияние на гемодинамику и ухудшает прогноз заболевания и жизни. Роль негативных механизмов взаимодействия иАПФ и НПВС до настоящего времени остается неизвестной.

Наиболее убедительные доказательства отрицательного взаимодействия иАПФ и аспирина были получены в ретроспективном анализе результатов исследования HOPE [15]. Оказалось, что общая частота случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатальных инфарктов миокарда (ИМ) и инсультов снизилась под влиянием рамиприла на 40% у больных, не получавших аспирин, и лишь на 15% у больных, получавших его. Это доказывает, что протективная эффективность иАПФ рамиприла заметно ослабевает при его совместном применении с аспирином. В данном исследовании не учитывались дозы аспирина, поэтому оставалось неясным, какие дозы аспирина могут вести к столь неблагоприятным последствиям [16].

В некоторых отдельных исследованиях показано (D. Hall, 1992), что назначение аспирина в дозе 350 мг ослабляет большую часть благоприятных гемодинамических эффектов эналаприла (10 мг в сутки) у больных с тяжелой ХСН (снижение среднего системного АД и общее периферическое сопротивление, повышение сердечного выброса) [17].

По сводным данным пяти рандомизированных исследований у больных ХСН или систолической дисфункцией левого желудочка, не получавших аспирин, иАПФ снижал риск смерти на 25%, а у больных, получавших аспирин, – лишь на 15% [16, 17].

По данным отдельных крупных исследований, даже самые малые дозы аспирина нарушают синтез простагландина, могут негативно влиять на эффекты иАПФ (CONSENSUS II), ослаблять вазодилатирующее действие мочегонных препаратов, существенно ослаблять гемодинамическое действие БАБ (МОСНА) и эффекты альдактона [16], [18].

Савенков М.П. и соавт. (2001) предполагают, что НПВС и пролекарственные формы иАПФ, в частности эналаприла малеат,

могут конкурировать в процессе печеночного метаболизма (оба препарата проходят стадию гидролиза под действием неспецифических эстераз, активность которых не зависит от возраста, пола и не может быть увеличена приемом повторных доз препарата) [19].

Высказывалось предположение о том, что аспирин может ухудшить эффект ингибиторов АПФ после инфаркта миокарда, однако эта гипотеза не подтвердилась при мета-анализе соответствующих клинических исследований [20].

Нежелательного взаимодействия между аспирином и ингибиторами АПФ у больных АГ в более поздних исследованиях также не выявлено [21, 22]. Доказано, что, в отличие от других нестероидных противовоспалительных препаратов, аспирин в низкой дозе не снижает эффективность антигипертензивной терапии [22].

В крупном мета-анализе шести рандомизированных исследований [20], включавшем данные о более чем 98 тыс. больных, убедительно показано, что применение аспирина в малых дозах достоверно не влияет на основные эффекты иАПФ.

Поэтому в настоящее время считают, что нет оснований не рекомендовать сочетанный прием ингибиторов АПФ и аспирина всем больным из группы высокого риска [23].

Использование аспирина в коррекции расстройств агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии у больных АГ

Нами исследована эффективность аспирина (75-125 мг) в коррекции расстройств агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии у больных АГ в раннем посткризовом периоде.

Обследовано 270 больных АГ II-III степени, поступивших в кардиологическое отделение Центральной городской клинической больницы города Витебска в связи с гипертоническим кризом. Диагноз АГ устанавливался на основании клинического обследования и исключения симптоматических артериальных гипертензий.

После купирования гипертонического криза больные были разбиты на 2 группы: первую, в которой пациенты получали гипотензивную терапию ($n=138$), и вторую ($n=132$), в которой проводилась гипотензивная терапия в сочетании с аспирином. Аспирин принимался в дозе 75-125 мг на ночь.

В зависимости от применяемых комбинаций гипотензивных препаратов в каждой группе было выделено по 5 подгрупп (таблица 1). Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Гипотензивные препараты использовали в следующих дозах: эналаприл 10-40 мг/сут, метопролол 50-100 мг/сут, гипотиазид 25-50 мг/сут, амлодипин 5-10 мг/сут.

Исследование адреналин-активированной агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии проводили по методу Born (1962) [24] в 1-е сутки поступления больного в стационар (на фоне повышенного артериального давления) и через 7-8 дней на фоне стабильного снижения артериального давления. Изменения показателей агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии регистрировали в том случае, если они превышали 15% исходного уровня. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью электронных таблиц Microsoft Excel XP, пакета программ «Statistica

6.0». Использовались описательные статистики, непараметрические методы анализа.

Степень агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии у больных АГ первой группы (пациенты, получавшие гипотензивную терапию ($n=140$)) на фоне повышенного АД (в первые сутки поступления в стационар) в среднем по группе составила – $23,9 \pm 14,5\%$; скорость агрегации – $13,2 \pm 10,0\%/мин$. При повторном исследовании на фоне стабильного снижения АД (7-8 сутки лечения) в данной группе показатели степени и скорости агрегации лейкоцитарно – тромбоцитарной суспензии достоверно не изменились и составили соответственно $27,1 \pm 18,3\%$ и $12,0 \pm 7,1\%/мин$. В группе пациентов, получавших в дополнение к гипотензивной терапии аспирин, выявлено достоверное ($p < 0,05$) снижение показателей агрегации ЛТС.

Изменения показателей степени и скорости агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии в подгруппах больных в зависимости от применяемых гипотензивных препаратов и их комбинаций приведены в таблице 1.

В первой группе пациентов ($n=140$), получавших гипотензивные препараты в составе комбинированной терапии, наибольший процент больных с улучшением (снижением) показателей степени (53%) и скорости (53%) аг-

Таблица 1

Частота улучшений показателей агрегации лейкоцитарно - тромбоцитарной суспензии в подгруппах у больных артериальной гипертензией к концу стационарного лечения

Препараты	Количество больных (n)	Степень агрегации ЛТС (%)	Скорость агрегации ЛТС (%/мин)
Метопролол+гипотиазид	19	-	+
Эналаприл+гипотиазид	28	+	-
Метопролол+эналаприл+гипотиазид	41	+	++
Эналаприл+амлодипин+гипотиазид	22	++	++
Метопролол+амлодипин+эналаприл+гипотиазид	28	+++	+++
Метопролол+гипотиазид+аспирин	12	++	++
Эналаприл+гипотиазид+аспирин	36	++	+++
Метопролол+эналаприл+гипотиазид +аспирин	41	++	++
Эналаприл+амлодипин+гипотиазид+аспирин	16	+++	+++
Метопролол+амлодипин+эналаприл+гипотиазид+аспирин	27	++	++

Примечание: «+++» – более чем у 50% больных отмечается улучшение данного показателя, «++» – 30-50% больных с улучшением, «+» – 20-30%, «-» – менее чем у 20%.

регации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии наблюдался в подгруппе пациентов, которые принимали 4 гипотензивных препарата (метопролол + амлодипин + эналаприл + гипотиазид). Несколько меньший процент больных с улучшением показателей агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии отмечен в подгруппах пациентов, принимавших эналаприл в сочетании с амлодипином и гипотиазидом (степень и скорость агрегации ЛТС снизились у 44% больных). Наименьшее количество больных с улучшением агрегационных характеристик крови на фоне проводимой терапии отмечено в тех подгруппах пациентов, где гипотензивная терапия проводилась двумя гипотензивными препаратами (метопрололом или эналаприлом в сочетании гипотиазидом).

Во второй группе пациентов с АГ (n=138), получавших гипотензивную терапию в сочетании с аспирином, наибольший процент больных с улучшением (снижением) показателей степени (63%) и скорости (55%) агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии в данной группе наблюдался в подгруппе пациентов, получавших эналаприл в сочетании с амлодипином, гипотиазидом и аспирином.

Заключение

Комбинированная гипотензивная терапия, включающая 3 и более гипотензивных препарата, оказывает наибольшее положительное влияние на состояние агрегации ЛТС у больных артериальной гипертензией. Дополнительное к гипотензивной терапии назначение аспирина больным АГ в раннем посткризовом периоде позволяет в ряде случаев снизить показатели агрегации ЛТС. Особенно выражен данный эффект в подгруппах пациентов, получавших два гипотензивных препарата (метопролол или эналаприл в сочетании с гипотиазидом). Тем не менее, более чем в половине случаев аспирин оказывается неэффективным. В этой связи представляется актуальной разработка новых подходов к коррекции агрегационных свойств крови у больных АГ, в том числе с решением вопроса о преодолении низкой эффективности аспирина у таких пациентов.

Литература

1. Ольбинская, Л. И. Рациональная фармакотерапия артериальных гипертензий / Л. И. Ольбинская, Т. Б. Андрущишина // Русский мед. журн. – 2004. – № 9. – С. 9-12.
2. Теплова, Н. В. Клиническая эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии / Н. В. Теплова // Русский мед. журн. – 2004. – Т. 9, № 12. – С. 13-19.
3. Барт, Б. Я. Медикаментозная терапия артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста: Результаты многоцентрового клинического исследования и практическая реализация их использования в поликлинических условиях / Б. Я. Барт, Е. В. Кудина, Б. Н. Мамцев // Рос. кардиол. журн. – 2003. – № 3. – С. 60-64.
4. Сердечно-сосудистые осложнения у больных гипертонической болезнью при длительном наблюдении в поликлинике / Е. В. Сергеева [и др.] // Вопросы клинической медицины ОБП: сб. науч. тр. – М., 2000. – С. 119-120.
5. Преображенский, Д. В. Блокаторы бета-адренорецепторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Место карведилола / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко // Кардиология. – 2006. – № 12. – С. 63-72.
6. Галеева, З. М. Влияние фиксированной низкодозовой комбинации гипотензивных препаратов на клинико-биохимические характеристики больных артериальной гипертензией / З. М. Галеева, А. С. Галявич // Артериальная гипертензия. – 2004. – № 2. – С. 16-19.
7. Суслина, З. А. Антиагрегантная терапия при ишемических цереброваскулярных заболеваниях: пособие для врачей / З. А. Суслина, М. М. Танашян. – Москва, 2003. – 40 с.
8. Моисеев, В. С. Польза и риск антитромботических средств в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / В. С. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2008. – Т. 17, № 3. – С. 19-24.
9. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group / L. Hansson [et al.] // Lancet. – 1998. – Vol. 351, N 9118. – P. 1755-1762.
10. Перепеч, Н. Б. Ацетилсалициловая кислота: сфера клинического применения и доказательства эффективности / Н. Б. Перепеч, И. Е. Михайлова // Русский мед. журн. – Т. 15, № 22. – 2007. – С. 1602-1608.
11. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, N 12. – P. 1462-1536.
12. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction,

- and stroke in high-risk patients // B.M. J. – 2002. – Vol. 324. – P. 71-86.
13. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis / C. Patrono [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 2373-2383.
 14. Lip, G. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension / G. Lip, D. Felmeden // The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2004. – N 3. – Is. – P. 145-147.
 15. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (HOPE) Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 145-153.
 16. Геворкян, Т. Т. Гемореологическая и антикоагулянтная терапия у больных хронической сердечной недостаточностью / Т. Т. Геворкян // Медицина. – № 2. – 2003. – С. 24-28.
 17. Взаимодействие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с нестероидными противовоспалительными средствами / Д. В. Преображенский [и др.] // Кардиология. – 2002. – № 7. – С. 68-75.
 18. Мареев, В. Ю. Взаимодействие лекарственных средств при лечении больных с сердечно - сосудистыми заболеваниями. Ингибиторы АПФ и аспирин. Есть ли повод для тревоги? / В. Ю. Мареев // Сердце. – 2002. – Т. 1, № 4. – С. 161-168.
 19. Савенков, М. П. Антигипертензивный эффект эналаприла и лизиноприла при применении нестероидных противовоспалительных препаратов / М. П. Савенков, С. Н. Иванов, С. А. Бродская // Терапевтический архив. – 2001. – № 9. – С. 27-31.
 20. Clinical effects of early angiotensin converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin: systematic overview of individual data from 96.712 randomized patients / R. Latini [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35. – P. 1801-1807.
 21. Effects of long-term treatment with angiotensin converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review / Teo K. [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 1037-1043.
 22. Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressure-lowering effects of antihypertensive therapy / A. Zanchetti [et al.] // J. Hypertens. – 2002. – Vol. 20. – P. 1015-1022.
 23. Кремнева, Л. В. Противовоспалительная и антиагрегационная эффективность антитромбоцитарных средств аспирина и клопидогрела / Л. В. Кремнева, С. В. Шалаев // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – Т. 18, № 1. – С. 89-95.
 24. Born, G. V. R. Aggregation of blood platelet by adenosine diphosphate and its reversal / G. V. R. Born // Nature. – 1962. – Vol. 194. – P. 927-929.

Поступила 05.02.2010 г.

Принята в печать 04.03.2010 г.

**ПОКАЗАТЕЛИ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ
И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ:
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕТОДАХ ИССЛЕДОВАНИЯ,
КЛИНИЧЕСКОМ И ПРОГНОСТИЧЕСКОМ ЗНАЧЕНИИ
(ЧАСТЬ 1)**

СИВАКОВ В.П.

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

Резюме. В литературном обзоре рассматривается вопрос о прогностической роли частоты сердечных сокращений и параметров вариабельности ритма сердца в развитии и течении артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, прогноз развития и течения.

Abstract. The literary review concerns the role of the heart rate and the parameters of cardiac rhythm variability in prognosticating the development and course of arterial hypertension.

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из важных проблем современной кардиологии. Известно, что АГ ассоциируется с наличием факторов риска, которые не только способствуют ее развитию, но и влияют на характер течения данной патологии [40].

Факт значительной распространенности АГ, ее негативное влияние на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), неоднозначный подход к проблеме факторов риска (ФР) и роли вегетативной нервной системы при данном заболевании указывают на необходимость изучения аспектов клинко-патогенетического взаимодействия ФР и вегетативной нервной системы (ВНС) в развитии и течении АГ.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии – Сиваков В.П.

В этой связи целью исследования явилось определение прогностической значимости частоты сердечных сокращений (ЧСС) и параметров вариабельности ритма сердца (ВРС) в развитии АГ.

**Симпатический отдел вегетативной
нервной системы**

Интерес многих исследователей направлен на определение роли вегетативной нервной системы и в частности ее симпатического отдела при сердечно-сосудистой патологии и непосредственно в развитии и влиянии на характер течения АГ [19, 29].

В этом плане необходимо привести данные, которые были представлены в работах М. Elser [22], G.L. Jennings и соавт. [33]. Эти авторы выявили, что у лиц с эссенциальной гипертензией присутствует повышение активности симпатической нервной системы

(СНС), в то время как при вторичных гипертензиях активность СНС не отличалась от таковой у лиц с нормальными цифрами артериального давления (АД). Кроме того, ее повышенная активность вносит свой вклад в формирование осложнений при данной патологии [39], а также способствует развитию других заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных с АГ как в ранний период ее становления, так и при дальнейшем течении данного заболевания [35].

Заслуживают внимания исследования, проведенные I. Biaggioni [15], G. Grassi и соавт. [25, 26] и Y. Yano и соавт. [57], которые во время проведения суточного мониторинга артериального давления выявили, что повышение АД в ночное время у больных с АГ (отсутствие снижения АД в ночные часы) ассоциировано с повышенной активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы в данное время.

Значение ВНС в развитии АГ рассматривалось в ряде работ, а именно, указывалось, что повышенная активность симпатического отдела вегетативной нервной системы у лиц с нормальными цифрами АД может играть ключевую роль в патогенетических механизмах подъема артериального давления (АД) в будущем [6, 8, 14, 53].

В этой связи необходимо отметить указания на прогностическую роль активации СНС во время выполнения нагрузочных проб с целью выявления лиц, которые предрасположены к развитию АГ, где отмечается увеличение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы [5, 23, 24, 48].

Частота сердечных сокращений

Проведенные исследования указывают на тот факт, что у лиц с повышенной частотой сердечных сокращений (ЧСС) в условиях покоя отмечается более высокий риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы в дальнейшем [3, 52]. Кроме того, по данным ряда авторов отмечается, что у лиц с высокой ЧСС на фоне патологии сердечно-сосудистой системы существует большая вероятность осложненного течения этих забо-

леваний [40] и смертности от этих заболеваний [37]. Кроме того, согласно данным, представленным T.W. Hansen и соавт. [28] и P. Palatini и соавт. [41], также отмечается и более высокая общая смертность.

Однако, несмотря на результаты проведенных исследований, показатель ЧСС до настоящего времени не занял должного места (как важный фактор риска и фактор прогноза) в международных рекомендациях по АГ (JNC VII, 2003 и ESH/TSC, 2007) [19, 40]. Тем не менее, данные эпидемиологических исследований указывают на необходимость анализа ЧСС как фактора риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и смертности от них [9, 38].

В этой связи необходимо отметить данные проспективного когортного исследования J. Hsia и соавт. [31], при котором было определено, что у женщин ЧСС в покое является важным предиктором развития инфаркта миокарда и ИБС в будущем. Ранее идентичные данные были получены и при исследовании мужчин [51].

Также на важную роль повышенной ЧСС в развитии сердечно-сосудистой патологии указывали и другие авторы [36, 42]. Особый интерес представляют данные, представленные G.B. Nabib [27], в которых отмечается тот факт, что с ростом ЧСС увеличивается вероятность смерти от кардиологических и других причин, и на этот факт не влияет ни пол, ни возраст, ни раса. Тем не менее, некоторые авторы не нашли четкой связи между увеличением ЧСС и смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы и общей смертности [32, 45].

Проведенные исследования показали важную прогностическую значимость повышенной ЧСС при АГ [7, 13]. Кроме того, популяционные исследования показали, что величина ЧСС и уровень АД положительно коррелируют между собой во всех возрастных группах как у мужчин, так и у женщин [43].

Необходимо отметить данные, представленные Е.В. Шляхто [10] и S. Julius [34], которые отмечают, что ЧСС коррелирует со многими факторами риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, и этот факт

является результатом и отражением активации симпатического отдела вегетативной нервной системы.

**Вариабельность ритма сердца:
современные методы исследования,
клиническое и прогностическое значение**

Среди методов изучения функции вегетативной нервной системы выгодно отличается от других метод исследования variability сердечного ритма (ВРС). Причиной этого является тот факт, что методика проведения исследования ВРС является неинвазивной, технически несложной, хорошо воспроизводимой и необременительной для пациента процедурой [1].

Под variability сердечного ритма подразумевают изменение величины интервала R-R между соседними сердечными сокращениями. В СССР еще в 60-х годах в исследованиях Р.М. Баевского и соавт. [1] была разработана методика исследования ВРС и был предложен для клинического использования ряд интегральных параметров. Также в работах Д.И. Жемайтиса и соавт. [2] определены типы ритмограмм при различных вариантах регуляции сердечного ритма. За рубежом необходимо отметить работы Е. Нон и соавт. [30], М. Wolf и соавт. [55] и S. Akselroad и соавт. [11], которые занимались изучением данной проблемы в 60-80 годах прошлого века. В дальнейшем этот метод разрабатывался, модифицировался и стал применяться для научных и клинических исследований [4, 20], т.е. метод исследования variability сердечного ритма закрепился и широко используется в повседневной кардиологической практике [50]. Параметры ВРС во многих исследованиях применялись как прогностические показатели в плане прогноза развития [21, 56], а также в прогнозе осложнений и смертности [47] от заболеваний сердечно-сосудистой системы и других заболеваний [50].

Важным достоинством метода исследования variability сердечного ритма является возможность не только определиться с ведущим модулирующим влиянием на сердечный ритм того или иного отдела вегетативной не-

рвной системы, но и количественно оценить вклад симпатического или парасимпатического влияния и определиться с variability сердечного ритма в целом [1, 11, 50].

Необходимо отметить, что важнейшей характеристикой ритмограммы является ее стационарность; без соблюдения этого условия интерпретация данных исследования variability сердечного ритма затруднена и требует иных подходов, которые в данное время еще только разрабатываются как с технической, так и с базово-математической точки зрения [50]. Под стационарным понимается процесс, который имеет вид непрерывного колебания около некоторого среднего значения и, в свою очередь, не зависит от времени. Соответственно, нестационарный процесс этими характеристиками не обладает, и с практической точки зрения под нестационарными процессами можно представить экстрасистолию, фибрилляцию предсердий, другие аритмии и артефакты [1].

Традиционно считается, что характеристикам наибольшей стационарности отвечают короткие участки записи ритмограммы длительностью до 5 минут. Кроме того, существуют разработки по исследованию ВРС длительностью от 5 минут до суток, которые фактически сводятся к анализу 5-минутных и менее интервалов записи за сутки [1, 11, 50]. По общепризнанным рекомендациям, длина записи ритмограммы классифицируется на короткую запись (от 2 до 5 минут) и длительную (от 5 минут и более). Кроме того, оговаривается, что в соответствии с целями и задачами исследования длительность записи ритмограммы может быть иной (менее 2 минут), но для сравнительного анализа данных проведенного исследования необходимо использовать ритмограммы только одинаковой длины записи (по точкам отчета) [1, 50]. Показателями для контроля стационарности изучаемой ритмограммы могут служить коэффициенты асимметрии и эксцесса, а также о стационарности ритмограммы можно судить по отношению разности между величинами максимального и минимального значений интервала R-R (ΔX мс) к средней величине интервалов R-R анализируемой записи (RRNN мс) [1].

Методы изучения данных вариабельности сердечного ритма можно разделить на анализ во временной и спектральной областях [50].

Во временной области рассчитываются: частота сердечных сокращений, среднее значение нормальных R-R интервалов (RRNN, мс) или математическое ожидание, два этих показателя отражают конечный результат многочисленных регуляторных влияний на синусовый ритм [1]; стандартное отклонение нормальных R-R интервалов (SDNN, мс), которое в целом характеризует вариабельность сердечного ритма; коэффициент вариации (CV) [1, 50]. К анализу во временной области можно отнести и геометрические методы исследования, которые позволяют количественно оценить форму и параметры гистограммы распределения R-R интервалов. Рассчитывают следующие показатели: классовый интервал с наибольшим количеством интервалов R-R – мода (МО мс); количество интервалов R-R модального класса, выраженное в процентах от общего числа интервалов, – амплитуда моды (АМО %) [15]; разность между максимальным и минимальным интервалами R-R – вариационный размах (ΔX , мс.) и другие показатели [50]. Также, опираясь на данные анализа гистограммы, рассчитываются интегральные показатели, такие, как индекс напряжения регуляторных систем, вегетативный показатель ритма, показатель адекватности процессов регуляции, индекс вегетативного равновесия [1].

Проведение анализа вариабельности сердечного ритма во временной области основывается на применении ряда методов: дискретно-временного преобразования Фурье с использованием сглаживающего окна (Хэмминга, Хана, Бартлетта и др.), быстрого преобразования Фурье (частный случай дискретно-временного преобразования), авторегрессионных моделей и других методов анализа [50]. Определяются три основные спектральные компоненты: очень низкой частоты – меньше 0,04 Hz (VLF – very low frequency, или медленные волны второго порядка – So), низкой частоты – от 0,04 до 0,15 Hz (LF – low frequency, или медленные волны первого порядка – Sm) и высокой частоты – от 0,15 до 0,5 Hz (HF – high frequency, или дыхательные волны – Sd) [1, 50].

Считается, что мощность в диапазоне очень низких частот может быть отражением активности нейрогуморальных систем, а именно: ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, систем терморегуляции, концентрации адреналина и норадреналина в крови, а также может быть интерпретирована как показатель высокой централизации управления сердечным ритмом (показателем активности симпатического влияния на сердечную деятельность) [1, 16]. Согласно мнению ряда авторов, на величину мощности в диапазоне компоненты низкой частоты преимущественно влияет симпатический отдел вегетативной нервной системы, в то время как на величину мощности компоненты высокой частоты сказывается влияние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [11, 50]. Общая спектральная мощность по физиологическому смыслу не отличается от стандартного отклонения интервалов R-R (SDNN), а именно, характеризует вариабельность сердечного ритма в целом [11, 50]. Величина мощности спектра в диапазоне низкой и высокой частоты выражается в виде процента от общей мощности спектра с вычетом величины мощности в диапазоне очень низкой частоты. Эти показатели получили название «нормализованный спектр» в соответствующих диапазонах частот [50]. Необходимо отметить, что клинический и методический смысл приведения абсолютных значений к нормализованному виду заключается в том, что это способствует сглаживанию межиндивидуальных различий и, в этом плане, обращает внимание исследователя на процентное соотношение симпатического и парасимпатического влияния на сердечную деятельность [22].

В плане физиологической интерпретации нормализованного спектра вызывают интерес данные авторов, которые указывают, что низкочастотная компонента спектра, выраженная в нормализованном виде, увеличивается при проведении ортостатической пробы (ортостазе), при умеренной физической нагрузке, а также этот показатель увеличивается при психологическом стрессе. Данные факты позволяют считать показатель низкочастотной компоненты спектра, который выра-

жен в нормализованных единицах – LF %, отражением влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы на деятельность синусового узла, а показатель высокочастотной составляющей спектра (в нормализованных единицах) – HF %, – отражением влияния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы на деятельность синусового узла [50]. Кроме того, рассчитывается симпато-вагусный индекс (соотношение) – LF/HF.

Также важно, что показатели спектрального профиля вариабельности ритма сердца очень чувствительны к нестационарностям, и поэтому их анализ проводится по коротким участкам записи (до 5 минут), т.к. при этих условиях достигается наилучший уровень стационарности ритмограммы [50].

За многолетний период исследования параметров вариабельности сердечного ритма накопился определенный научно-практический опыт применения этого метода при различных заболеваниях [52], в том числе и при АГ [37].

В этой связи особый интерес представляет собой исследование R. Vertanen и соавт. [54], где было выявлено, что снижение общей ВРС ассоциируется с повышенным АД, старшим возрастом, но не с потреблением поваренной соли, ИМТ, курением или статусом потребления алкоголя. В этом исследовании также отмечено, что повышение активности ренина плазмы крови является независимым показателем снижения HF компоненты спектра в покое (т.е. снижение парасимпатической активности у больных АГ). Вышеизложенные данные нашли подтверждение в работе I. Antelmi и соавт. [12], которые установили, что параметры вариабельности сердечного ритма зависят от возраста, пола и не зависят от массы тела.

Необходимо привести данные исследования EROGH [49], которое было проведено в четырех европейских странах (Россия, Польша, Румыния, Италия), в рамках которого проходило изучение влияния на ЧСС и ВРС ряда традиционных ФР, таких, как возраст, пол, наследственность по артериальной гипертензии, вес, курение, статус потребления алкоголя, уровень физической активности, а

также изменение положения тела (при выполнении активной ортостатической пробы), САД и влияние дыхания. По результатам проведенного исследования были сделаны выводы о том, что на ЧСС и параметры ВРС влияют возраст, пол, а также изменение положения тела при выполнении активной ортостатической пробы, а все остальные факторы объясняют популяционные различия на уровне 8%.

Проведенные исследования указывают на тот факт, что ЧСС и параметры вариабельности сердечного ритма больше зависят от немодифицированных факторов риска и в меньшей степени – от факторов стиля жизни. При ряде других исследований было отмечено, что снижение веса влияет на структуру показателей вариабельности сердечного ритма [17].

При изучении больных АГ было выявлено, что у них отмечается снижение общей вариабельности ритма сердца и преобладание симпатического влияния на сердечный ритм, а также отмечается, что риск развития АГ ассоциируется со снижением общей ВРС и активности парасимпатической нервной системы [44, 46].

При проведении эпидемиологического исследования выявлены следующие данные: увеличение активности симпатической нервной системы (по данным ВРС) отмечается у здоровых лиц с наследственной отягощенностью по АГ, хотя эти изменения были более выражены у лиц с предгипертензией [56].

Сходные данные получили D.A. Duprez [21] и A. Steptoe [48], которые изучали показатели вариабельности сердечного ритма у здоровых лиц без семейного анамнеза по АГ и у здоровых людей, у которых семейный анамнез по АГ был отягощен.

При проведении Фреймингемского исследования было выявлено, что риск развития АГ связан со снижением общей вариабельности сердечного ритма и с повышением мощности в диапазоне LF в условиях покоя, т.е. с увеличением симпатической активности [46], в то время как при исследовании ARIC риск развития АГ ассоциировался как со снижением общей ВРС, так и со снижением мощности в диапазоне HF в условиях покоя, т.е. со снижением парасимпатической активности [44].

В связи с этим приведем нашим данные, которые были получены при проведении десятилетнего когортного исследования лиц с нормальными цифрами АД. Нами выявлено, что построить прогностические модели риска развития АГ с адекватными статистическими параметрами по показателям ЧСС и ВРС в условиях покоя не удастся даже при пошаговом включении в модель таких ФР, как возраст, пол, индекс массы тела, порог вкусовой чувствительности к поваренной соли, липиды и др. [7]. Это, на наш взгляд, указывает на целесообразность исследования ЧСС и параметров ВРС при проведении стандартных нагрузочных проб.

Заключение

Таким образом, метод исследования ВРС является неинвазивным, стандартизированным методом исследования ВНС, при помощи которого можно количественно оценить активность того или иного отдела ВНС, а также судить о вариабельности ритма в целом.

Особого внимания заслуживают данные об изучении роли симпатического отдела вегетативной нервной системы и ЧСС в развитии и прогрессировании АГ. Однако, несмотря на проведенные исследования по этой теме, до настоящего времени нет единого мнения о вкладе этих факторов в формирование данной патологии. Кроме того, их прогностическая роль в плане развития и прогрессирования АГ остается недостаточно изученной.

Литература

1. Баевский, Р.М. Математический анализ сердечного ритма при стрессе / Р.М. Баевский, О.И. Кириллов, С.З. Клецкина. – М.: Наука, 1984. – 275 с.
2. Жемайтис, Д. Анализ сердечного ритма / Д. Жемайтис, Л. Телькснис. – Вильнюс: Мокслас, 1982. – С. 130.
3. Маколкин, В.И. Частота сердечных сокращений как прогностический фактор у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / В.И. Маколкин, Ф.Н. Зябрев // Consilium-medicum [Электронный ресурс]. – 2006. – Т. 8, № 5. – Режим доступа: www.consilium-medicum.com/media/gyper/03_03/81.shtml. – Дата доступа: 15.12.2009.
4. Михайлов, В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения / В.М. Михайлов. – Иваново, 2000. – 200 с.
5. Подпалов, В.П. Прогностическое значение параметров вариабельности ритма сердца как фактора риска развития артериальной гипертензии / В.П. Подпалов, А.Д. Деев, В.П. Сиваков, Л.А. Розум // Кардиология. – 2006. – Т. 46. – № 1. – С. 39-42.
6. Подпалов, В.П. Прогнозирование развития артериальной гипертензии: нелинейные модели риска / В.П. Подпалов, В.П. Сиваков, А.Д. Деев // Вестник ВГМУ. – 2004. – Том 3. – № 3. – С. 46-53.
7. Подпалов, В.П. Прогнозирование развития и прогрессирования артериальной гипертензии (Монография) / В.П. Подпалов, В.П. Сиваков. – Витебск: Издательство Витебского медицинского университета, 2005. – 133 с.
8. Подпалов, В.П. Механизмы формирования артериальной гипертензии: роль факторов риска, симпатической нервной системы и состояния эндотелия / В.П. Подпалов, А.И. Счастливенко, О.Н. Журова, В.П. Сиваков, К.Н. Егоров, Н.Н. Огрызко, Н.М. Федоренко, В.Г. Сорокина // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 60-ой научной сессии ВГМУ, посвященной 60-летию Победы в Великой Отечественной войне. ВГМУ, Витебск, 5-6 мая 2005 г. / ВГМУ; редкол.: А.Н. Косинец [и др.]. – Витебск, 2005. – С. 268-270.
9. Шальнова, С.В. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования / С.В. Шальнова, А.Д. Деев, Р.Г. Оганов // Кардиология. – 2005. – Т. 10. – С. 45-50.
10. Шляхто, Е.В. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии / Е.В. Шляхто // Артериальная гипертензия [Электронный ресурс]. – 2003. – Т. 3, № 3. – Режим доступа: www.consilium-medicum.com/media/gyper/03_03/81.shtml. – Дата доступа: 04.01.2009.
11. Akselroad, S. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control / S. Akselroad, D. Gordon, F.A. Ubel, D.C. Shannon, A.C., Barger, R. J., Cohen // Science. – 1981. – Vol. 213. – P. 220-222.
12. Antelmi, I. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease / I. Antelmi, R.S., De Paula, A.R. Shinzato, C.A. Peres, A.J. Mansur, C.J. Grupi // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93. – P. 381-385.
13. Ben-Dov, I.Z. Blunted heart rate dip during sleep and all-cause mortality / I.Z. Ben-Dovi, J.D. Kark, D. Ben-Ishay, J. Mekler, L. Ben-Arie, M. Bursztyn // Arch. Intern. Med. – 2007. – Vol. 167. – P. 2116-2121.
14. Biaggioni, I. Circadian clocks, autonomic rhythms, and blood pressure dipping / I. Biaggioni // Hypertension. – 2008. – Vol. 52. – P. 797 - 798.
15. Biaggioni, I. Should we target the sympathetic nervous system in the treatment of obesity-associated hypertension? / I. Biaggioni // Hypertension. – 2008. – Vol. 51. – P. 168-171.
16. Bigger, J.T. Frequency Domain Measures of Heart Period Variability and Mortality Rate After Myocardial

- Infarction / J.T. Bigger, J.L. Fleiss, R.C. Steinman // *Circulation*. – 1992. – Vol. 85. – P. 164-171.
17. Bobbioni-Harsch, E. Independent evolution of heart autonomic function and insulin sensitivity during weight loss / E. Bobbioni-Harsch, J. Sztajzel, V. Barthassat, V. Makoundou, G. Gastaldi, K. Sievert, G. Chassot, O. Huber, P. Morel, F. Assimacopoulos-Jeannet, A. Golay // *Obesity* [Electronic recourse]. – 2008. – Mode of access: <http://ncbi.nlm.nih.gov>. – Date of access: 07.12.2009.
 18. Burns, J.P. Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance imaging-determined left ventricular mass in essential hypertension / J. Burns, M.U. Sivananthan, S.G. Ball, A.F. Mackintosh, D.A. Mary, J.P. Greenwood // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 1999-2005.
 19. Chobanian, A.V. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report / A.V. Chobanian, G.L. Bakris, H.R. Black, W.C. Cushman, L.A. Green, J.L.-Jr. Izzo, D.W. Jones, B.J. Materson, S. Oparil, J.T.-Jr. Wright, E.J. Roccella // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289. – P. 2560-2572.
 20. De la Cruz Torres, B. Analysis of heart rate variability at rest during aerobic exercise: a study in healthy people and cardiac patients / B. De la Cruz Torres, C.L. Lypez, J.N. Orellana // *British Journal of Sports Medicine*. – 2008. – Vol. 42. – P. 715-720.
 21. Duprez, D.A. Cardiac autonomic imbalance in prehypertension and in a family history of hypertension / D.A. Duprez // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51. – P. 1902-1903.
 22. Elser, M. The sympathetic system and hypertension / M. Elser // *Am. J. Hypertens.* – 2000. – Vol. 13. – P. 99S-105S.
 23. Flaa, A. Sympathoadrenal stress reactivity is a predictor of future blood pressure an 18-year follow-up / A. Flaa, I.K. Eide, S.E. Kjeldsen, M. Rostrup // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 52. – P. 226-230.
 24. Fu, Q. Neural and nonneural mechanisms for sex differences in elderly hypertension an exercise training help? / Q. Fu, W. Vongpatanasin, B.D. Levine // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 52. – P. 787-794.
 25. Grassi, G. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction / G. Grassi, G. Seravalle, F. Quarti-Trevan, R. Dell'Oro, F. Arenare, D. Spaziani, G. Mancia // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 53. – P. 205-209.
 26. Grassi, G. Response to Possible Difference in the Sympathetic Activation on Extreme Dippers With or Without Exaggerated Morning Surge / G. Grassi, G. Seravalle, F. Quarti-Trevano, R. Dell'Oro, M. Bombelli, C. Cuspidi, R. Facchetti, G. Bolla, G. Mancia // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 53. – P. e2.
 27. Habib, G.B. Is heart rate a risk factor in the general population? / G.B. Habib // *Dialog Cardiovasc. Med.* – 2001. – Vol. 6. – P. 25-31.
 28. Hansen, T.W. Prognostic value of ambulatory heart rate revisited in 6928 subjects from 6 populations / T.W. Hansen, L. Thijs, J. Boggia, Y. Li, M. Kikuya, K. Bjurklund-Bodegerd, T. Richart, T. Ohkubo, J. Jeppesen, Ch. Torp-Pedersen, L. Lind, E. Sandoya, Imai Yutaka, J. Wang, H. Ibsen, E. O'Brien, J.A. Staessen // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 52. – P. 229-235.
 29. Hart, E.C. Sex differences in sympathetic neural-hemodynamic balance: implications for human blood pressure regulation / E.C. Hart, N. Charkoudian, B.G. Wallin, T.B. Curry, J.H. Eisenach, M.J. Joyner // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 53. – P. 571-576.
 30. Hon, E. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations / E. Hon, S. Lee // *Am. J. Obstet. Gynec.* – 1965. – Vol. 87. – P. 814-826.
 31. Hsia Resting heart rate as a low tech predictor of coronary events in women: prospective cohort study / J. Hsia, J.C. Larson, K.J. Ockene, G.E. Sarto, M.A. Allison, S.I. Hendrix, J.G. Robinson, A.Z. LaCroix, J.A. Manson // *BMJ*. – 2009. – V. 338. – P. b219.
 32. Imai, Y. Heart rate measurement and outcome / Y. Imai, A. Hozawa, K. Ohkubo, M. Kikuya, J. Hashimoto, M. Michimata, M. Matsubara, J. Yamaguchi, T. Ugajin, I. Tsuji, I. // *Blood press. monit.* – 2003. – Vol. 8. – P. 53-55.
 33. Jennings, G.L. Noradrenaline spillover and microneurography in patients with primary hypertension / G.L. Jennings // *J. Hypertens.* – 1998. – Vol. 16 (suppl.). – P. 35-38.
 34. Julius, S. Effects of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension / S. Julius // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol. 19 (suppl.). – P. 14-18.
 35. Julius, S. Hyperkinetik borderline hypertension in Tecumseh, Michigan / S. Julius // *J. Hypertens.* – 1991. – Vol. 9. – P. 77-84.
 36. Kannel, W.B. Epidemiological assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease / W.B. Kannel, P. Wilson, S.N. Blair // *Am. Heart J.* – 1985. – Vol. 109. – P. 876-885.
 37. Kikuya, M. Day-to-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: The Ohasama study / M. Kikuya, T. Ohkudo, H. Metoki, K. Asavama, A. Hara, T. Obara, R. Inoue, H. Hoshi, J. Hashimoto, K. Totsune, H. Satoh, Y. Imai // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 52. – P. 1045-1050.
 38. Kristal-Bohen, E. The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality: eight year fallow-up of 3527 male in Israel employees (the CORDIS Study) / E. Kristal-Bohen, H. Silber, D. Harari // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 116-124.
 39. L'De Quatto, V. The sympathetic nervous system: the muse of primary hypertension / V. L'De Quatto, M. Feng // *J. Hum. Hypertens.* – 2002. – Vol. 16 (suppl. 1). – P. 64-69.

40. Mancia, G. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak, R. Cifkova, R. Fagard, G. Germano, G. Grassi, A.M. Heagerty, S.E. Kjeldsen, S. Laurent, K. Narkiewicz, L. Ruilope, A. Rynkiewicz, R.E. Schmieder, H.A. Struijker-Boudier, A. Zanchetti // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1105-1187.
41. Palatini, P. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting / P. Palatini, A. Benetos, G. Grassi, S. Julius, S.E. Kjeldsen, G. Mancia, K. Narkiewicz, G. Parati, A.C. Pessina, L.M. Ruilope, A. Zanchetti // *J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 24. – P. 603-610.
42. Palatini, P. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension / P. Palatini, A. Benetos, S. Julius // *Drug.* – 2006. – Vol. 66, № 1. – P. 1-13.
43. Reunanen, A. Heart rate and mortality / A. Reunanen, J. Karjalainen, P. Ristola, M. Heliuvaara, P. Knekt, A., Aromaa // *J. Intern. Med.* – 2000. – Vol. – 247. – P. 231-239.
44. Schroeder, E.B. Hypertension, Blood Pressure, and Heart Rate Variability: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / E.B. Schroeder, D. Liao, L.E. Chambless, R.J. Prineas, G.W. Evans, G. Heiss // *Journal of The American Heart Association.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1106-1111.
45. Sega, R. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population. Follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazione (PAMELA) Study / R. Sega, R. Facchetti, M. Bombelli, G. Cesana, G. Corrao, G. Grassi, G. Mancia // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 1777-1783.
46. Singh, J.P. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study / J.P. Singh, M.G. Larson, H. Tsuji, J.C. Evans, J.C. Odonnell, D. Levy, D. // *Hypertension.* – 1998. – Vol. 32. – P. 293-297.
47. Stein, P.K. CAST Investigations. Traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction / P.K. Stein, P.P. Domitrovich, H.V. Huikuri, R.E. Kleiger // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 13-20.
48. Steptoe, A. Psychophysiological stress reactivity and hypertension / A. Steptoe // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 52. – P. 220-221.
49. Stolarz, K. Host and environment determinants of heart rate and heart rate variability in four European populations / K. Stolarz, J.A. Staessen, T. Kuznetsova, V. Tikhonoff, D. State, S. Babeanu, R.H. Fagard, E. Casiglia, K. Kawecka-Jaszcz, Y. Nikitin // *J. of Hypertens.* – 2003. – Vol 21 (suppl. 4). – P. S257.
50. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // *European Heart Journal.* – 1996. – Vol. 17. – P. 354-381.
51. Thayer, J.F. The role of vagal function in the for cardiovascular disease and mortality / J.F. Thayer, R.D. Lane // *Biol. Psychol.* – 2007. – Vol. 74. – P. 224-242.
52. Tverdal, A. Heart rate and mortality from cardiovascular causes: a 12 year follow-up study 379 843 men and women aged 40-45 years / A. Tverdal, V. Hjellvik, R. Selmer // *European heart journal.* – 2008. – Vol. 29 (22). – P. 2772-2781.
53. Vasan, R.S. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham heart study: a cohort study / R.S. Vasan, M.G. Larson, E.P. Leip, W.B. Kannel, D. Levy // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 1682-1686.
54. Virtanen, R. Reduced heart rate variability in hypertension: associations with lifestyle factors and plasma renin activity / R. Virtanen, A. Jula, T. Kuusela, H. Helenius, L.-M. Voipio-Pulkkil // *Journal of Human Hypertension.* – 2003. – Vol. 17. – P. 171-179.
55. Wolf, M.M. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction / M.M. Wolf, G.F. Varigos, D. Hunt, J.G. Sloman // *Med. J. Aust.* – 1978. – Vol. 2. – P. 52-53.
56. Wu, J-Sh. Epidemiological study on the effect of pre-hypertension and family history of hypertension on cardiac autonomic function / J-Sh. Wu, Yi-Ch. Lu, Thy-Sh. Lin, J.-J. Chen, Ch.-H., Wu, Y.-H. Huang, Ch.-J Chang // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – V. 51. – P. 1986-1901.
57. Yano, Y. Possible Difference in the Sympathetic Activation on Extreme Dippers with or without Exaggerated Morning Surge / Y. Yano, K. Kario // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 53. – P. e1.

Поступила 18.12.2009 г.

Принята в печать 04.03.2010 г.

© МАРШАЛКО О.В., 2010

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПЕРСИСТЕНЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* В УЧАСТКАХ ЖЕЛУДОЧНОЙ МЕТАПЛАЗИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЛУКОВИЦЫ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

МАРШАЛКО О.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Определена взаимосвязь между появлением дуоденальных эрозий, язв, осложнений язвенной болезни (ЯБ) двенадцатиперстной кишки (ДПК) и диагностикой желудочной метаплазии (ЖМ) в слизистой оболочке луковицы ДПК в течение 10 лет наблюдения. Проведено проспективное, продольное, когортное исследование 134 пациентов с синдромом диспепсии (средний возраст $45,9 \pm 13,8$ года, м/ж – 87/47) и 124 пациентов неосложненной ЯБ ДПК (средний возраст $43,7 \pm 13,4$ года, м/ж – 86/38). Всем больным сделана ФЭГДС с прицельной биопсией тела, антрального отдела желудка и луковицы ДПК. Диагностика *H. pylori* (Hp) осуществлялась морфологическим методом (окраска по Гимзе), ПЦР с обнаружением *ureC* гена ДНК Hp (Литех, Россия) и быстрым уреазным тестом (Rohm Pharma, Германия). Участки ЖМ ДПК выявлялись окраской ШИК – альциановым синим. Впервые установлено повышение абсолютного риска на 65,9% (95% ДИ: 52,1-79,7) и повышение относительного риска в 9,4 раза появления дуоденальных эрозий и язв в течение 10 лет у Hp-положительных пациентов с синдромом диспепсии при наличии ЖМ в слизистой оболочке луковицы ДПК (отношение шансов (ОШ) – 35,9; 95% ДИ: 13,3-96,5). Впервые установлено повышение абсолютного риска на 76,4% (95% ДИ: 64,5-88,3) и повышение относительного риска в 10,6 раза развития осложнений дуоденальной язвы в течение 10 лет у Hp-положительных пациентов с неосложненной ЯБ ДПК при отсутствии ЖМ в слизистой оболочке луковицы ДПК (ОШ – 65,5; 95% ДИ: 20,3-210,6).

Ключевые слова: язвенная болезнь, двенадцатиперстная кишка, желудочная метаплазия, *H. pylori*.

Abstract. The interrelation between the occurrence of duodenal erosions, ulcers, complications of duodenal ulcer disease and diagnosing of gastric metaplasia (GM) in the mucosa of the duodenal bulb within ten-year follow-up was determined. Randomly selected 134 patients with dyspepsia syndrome (the mean age was 45.9 ± 13.8 years, males/females – 87/47) and 124 patients with duodenal ulcer (DU) without complications (the mean age was 43.7 ± 13.4 years, males/females – 86/38) were examined in the prospective, longitudinal, cohort study. Endoscopy with gastric and duodenal biopsy was performed in all patients. Diagnosing of *H. pylori* (Hp) was carried out by morphological method (painting by Giemsa), PCR with detection of Hp DNA *ureC* gene (Lytech, Russia) and rapid urease test (Rohm Pharma, Germany). Gastric metaplasia in the duodenal mucosa was stained with alcian blue periodic acid Schiff. For the first time the increase of absolute risk by 65.9% (95% confidence interval (CI): 52.1-79.7) and 9.4 times increase of relative risk of the occurrence of duodenal erosions and ulcers within 10 years in Hp-positive patients with dyspepsia syndrome and GM in the mucosa of the duodenal bulb (odds ratio (OR) – 35.9; 95% CI: 13.3-96.5) was established. For the first time the increase of absolute risk by 76.4 % (95% CI: 64.5-88.3) and 10.6 times increase of relative risk of duodenal ulcer complications development within 10 years in Hp-positive patients with duodenal ulcer without complications in the absence of gastric metaplasia in the mucosa of the duodenal bulb (OR – 65.5; 95% CI: 20.3-210.6) was established.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, тел. 22-40-83. – Маршалко О.В.

Пептическая язва в луковице двенадцатиперстной кишки (ДПК) связана в 95-100% случаев с наличием *Helicobacter pylori* (Нр) в слизистой оболочке желудка [2, 3, 6]. Язвенная болезнь (ЯБ) ДПК представляет собой важную социальную проблему, которая связана с эпидемиологией и развитием осложнений дуоденальной язвы. Язвенная болезнь ДПК встречается в 4-13 раз чаще (до 94,6%), чем язвенная болезнь желудка [3, 5]. Язва в подавляющем большинстве случаев локализуется в луковице ДПК. Язвы ДПК перфорируют и подвергаются пенетрации в шесть раз чаще, чем язвы желудка. Прободение язвы ДПК чаще возникает при локализации язвы на передней стенке [7]. Кровотечения из дуоденальных язв диагностируются вдвое чаще, чем из язвенных дефектов желудочной локализации [19]. Чаще кровотечение возникает из язвы расположенной на задней стенке ДПК [11]. За последние 30 лет частота развития язвенных кровотечений остается постоянной величиной.

Согласно концепции «протекающей крыши» («leaking roof» concept), предложенной Goodwin C.D. в 1988 году [15], пептическая язва в луковице ДПК связана с наличием Нр не только на слизистой оболочке желудка, но и в участках желудочной метаплазии (ЖМ) слизистой оболочки луковицы ДПК. Механизм развития дуоденальной язвы, при наличии Нр в участках желудочной метаплазии слизистой оболочки ДПК (*H.pylori*-положительные пациенты при отсутствии язвы и *H.pylori*-положительная язва ДПК, неосложненное течение и *H.pylori*-положительная язва ДПК, осложненное течение), до конца не изучен.

По данным Gisbert J.P. et al. [16], частота встречаемости ЖМ и Нр в ДПК напрямую зависит от количества обострений дуоденальной язвы: 1-й эпизод – 34% и 27% соответственно, 2-й эпизод – 84% и 80%, 3-й эпизод – 90% и 79%. Авторы считают, что ЖМ и Нр в ДПК представляют собой два фактора риска, влияющих на частоту обострений дуоденальной язвы. Следует отметить, что, по данным тех же исследователей, 10% пациентов с Нр-положительной ЯБ ДПК имели высокую частоту рецидивов дуоденальной язвы при отсутствии ЖМ и

H.pylori в ДПК. Voutilainen M. et al. [14] выявили прямую зависимость между ЖМ и Нр-положительным хроническим гастритом, дуоденальной язвой (язвенный дефект или рубец). Доказано, что независимым фактором риска развития ЖМ является Нр в ДПК (коэффициент асимметрии=1,6; 95% ДИ: 1,1-2,1). Veijola L. et al. [13] установили, что 59,7% пациентов с Нр-положительной ЯБ ДПК имели ЖМ, которая занимала более 20% площади слизистой оболочки луковицы ДПК. Авторы считают, что увеличение площади желудочной метаплазии слизистой оболочки луковицы ДПК более 20% свидетельствует об увеличении риска развития дуоденальной язвы среди *H.pylori* - положительных пациентов и может использоваться при отборе пациентов для проведения эрадикационной терапии. По данным тех же авторов [13], у 40,3% пациентов с Нр-положительной язвенной болезнью ДПК желудочная метаплазия занимала менее 20% площади слизистой оболочки луковицы ДПК. Сравнение риска появления язвы ДПК среди *H.pylori*-положительных пациентов при наличии или отсутствии ЖМ в луковице ДПК авторами не проводилось.

По другим источникам [17, 18], роль ЖМ в патогенезе язвенной болезни ДПК четко не установлена. По данным Tovey F.I. and Hobsley M. [18], у больных ЯБ ДПК, имеющих Нр в антральном отделе желудка, колонизация Нр ДПК часто отсутствовала. После эрадикации Нр обострение Нр-негативной дуоденальной язвы в течение 6 месяцев достигала 20%. Желудочная метаплазия и Нр в ДПК встречались с одинаковой частотой у пациентов, страдающих язвенной болезнью желудка и ДПК (16,7% и 20% соответственно) [17].

Работ, изучающих развитие осложнений дуоденальной язвы (кровотечение, перфорация, пенетрация, пилоробульбарный стеноз) с учетом диагностики желудочной метаплазии в слизистой оболочке луковицы ДПК, обнаружено не было.

Цель исследования заключалась в оценке взаимосвязи между появлением дуоденальных эрозий, язв, осложнений язвенной болезни ДПК и наличием желудочной метаплазии, *H.pylori* в слизистой оболочке луковицы ДПК в течение 10 лет наблюдения.

Методы

Проведено продольное, проспективное, когортное исследование. Группы пациентов сформированы в период с 1997 по 1999 год. Диагностика инфекции *H. pylori* в желудке и ДПК проведена у 265 человек (синдром диспепсии – 138 пациентов, неосложненная язвенная болезнь ДПК – 127 пациентов). Отбор пациентов проводился рандомизированным методом случайных чисел (равномерное распределение) соответственно из 2932 больных с синдромом диспепсии и 859 больных с неосложненной ЯБ ДПК [12], проходивших стационарное или амбулаторное обследование в учреждениях здравоохранения города Витебска и Витебской области.

Критерии включения в группу пациентов с синдромом диспепсии: наличие жалоб на боли или дискомфорт в эпигастральной области, ближе к срединной линии, отсутствие эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки желудка и ДПК при эндоскопическом исследовании на момент осмотра и при предыдущих ФЭГДС исследованиях, отсутствие эрозий и язв по данным анамнеза, отсутствие приема НПВП, гистологическое исследование слизистой оболочки желудка и ДПК с использованием Хьюстонской модификации Сиднейской классификации хронического гастрита.

Критерии включения в группу пациентов с неосложненной ЯБ ДПК: наличие пептической язвы, постязвенного рубца и/или рубцово-язвенной деформации луковицы ДПК без признаков стенозирования при эндоскопическом исследовании на момент осмотра или при предыдущих ФЭГДС исследованиях, отсутствие осложнений дуоденальной

язвы по данным анамнеза, отсутствие приема НПВП и стрессовых воздействий, гистологическое исследование слизистой оболочки желудка и ДПК с использованием Хьюстонской модификации Сиднейской классификации хронического гастрита.

Критерии исключения из групп пациентов с синдромом диспепсии и неосложненной язвенной болезнью ДПК: отсутствие одного и более критериев включения.

Появление эрозий и/или язв ДПК в группе пациентов с синдромом диспепсии, осложнений в группе пациентов с неосложненной язвенной болезнью ДПК регистрировалось на протяжении 10 лет наблюдения с марта 1997 года по март 2009 года.

Закончили исследование к марту 2009 года 258 пациентов (синдром диспепсии – 134 пациента, неосложненная язвенная болезнь ДПК – 124 пациента). Семь человек (2,7%; 4 человека с синдромом диспепсии и 3 человека с неосложненной язвой луковицы ДПК) были исключены из общей группы по различным обстоятельствам (отсутствие данных гистологического исследования слизистой оболочки желудка и/или ДПК, отказ от дальнейшего наблюдения или обследования). Полнота отслеживания составила 97,3%. Группы пациентов с синдромом диспепсии (n=134) и неосложненной язвенной болезнью ДПК (n=124) были сопоставимы по полу, возрасту и длительности заболевания (Таблица 1).

Все пациенты прошли комплексное клиническое обследование. Всем пациентам проведено эндоскопическое исследование с биопсией тела, антрального отдела желудка, луковицы ДПК и забором желудочного содержимого натошак. У больных с осложненной

Таблица 1
Характеристика общей группы пациентов по полу, возрасту, гастродуоденальной патологии и длительности заболевания (n=258, $\bar{X} \pm \sigma$)

Диагноз	Всего n (%)	Пол		Возраст (годы)	Длительность заболевания (годы)
		муж.	жен.		
Синдром диспепсии	134 (51,9)	87	47	$45,9 \pm 13,8$	$8,1 \pm 4,3$
Язвенная болезнь ДПК, неосложненное течение	124 (48,1)	86	38	$43,7 \pm 13,4$	$9,1 \pm 4,0$
Всего	258 (100)	173	85	$44,9 \pm 13,3$	$8,6 \pm 3,9$

язвой луковицы ДПК, которым была сделана резекция желудка, производилась повторная биопсия тела, антрального отдела желудка, луковицы ДПК и забор желудочного содержимого натошак из макропрепарата удаленного органа. Диагностика *H. pylori* в желудке и ДПК осуществлялась морфологическим методом (окраска по Гимзе, гематоксилином и эозином), быстрым уреазным тестом и методом ПЦР (промышленные наборы). Участки желудочной метаплазии в ДПК выявлялись гистологическим методом (окраска ШИК – альциановый синий, pH 1,0 и 2,5) [10]. Для определения уреазной активности в осадке желудочного содержимого натошак использовался модифицированный метод, стандартизированный по промышленному набору быстрого уреазного теста [8]. В исследовании применялись методы статистического анализа, основанные на принципах доказательной медицины [1, 4, 9]. Обработка данных проводилась на современном персональном компьютере с использованием пакета программ статистического анализа «STATISTICA» 6.1.

Результаты и их обсуждение

За 10 лет наблюдения диагностирована высокая частота встречаемости *H. pylori* (68,2%, 95% ДИ: 54,4-82,0) в участках ЖМ луковицы ДПК у пациентов с синдромом диспепсии при персистенции Нр в слизистой оболочке желудка. У пациентов с синдромом диспепсии сочетанные жалобы на боли в

эпигастрии и желудочную диспепсию встречались достоверно чаще (соответственно $\chi^2 = 19,240$ и $\chi^2 = 17,550$, $P < 0,001$) у Нр-положительных пациентов при наличии ЖМ в ДПК (63,6%, 95% ДИ: 49,4-77,8) по сравнению с Нр-положительными пациентами при отсутствии ЖМ в луковице ДПК (18,8%, 95% ДИ: 7,7-29,9) и Нр-негативными пациентами (19,0%, 95% ДИ: 7,1-30,9). Дуоденальные эрозии и язвы встречались достоверно чаще ($\chi^2 = 36,720$, $P < 0,001$) у Нр-положительных пациентов с синдромом диспепсии при наличии ЖМ в ДПК (33 человека (75,0%, 95% ДИ: 62,2-87,8) из 44 больных 1 группы) по сравнению с Нр-положительными пациентами с синдромом диспепсии без ЖМ в ДПК (6 человек (12,5%, 95% ДИ: 3,1-21,9) из 48 больных 2 группы (Таблица 2).

Установлены статистически значимые различия по частоте появления дуоденальных эрозий и язв ($\chi^2 = 43,920$, $P < 0,001$) у Нр-положительных пациентов с синдромом диспепсии при наличии ЖМ в ДПК (33 человека (75,0%, 95% ДИ: 62,2-87,8) из 44 больных 1 группы) и Нр-негативных пациентов с синдромом диспепсии (2 человека (4,8%, 95% ДИ: 0,1-11,3) из 42 пациентов 3 группы). Не обнаружено достоверных различий ($\chi^2 = 1,660$, $P = 0,198$) по частоте появления дуоденальных эрозий у Нр-положительных пациентов с синдромом диспепсии при отсутствии ЖМ в луковице ДПК (6 человек (12,5%, 95% ДИ: 3,1-21,9) из 48 больных 2 группы) и Нр-негативных пациентов с синдромом диспепсии (3 группа). ЖМ в

Таблица 2

Появление эрозий и язв луковицы двенадцатиперстной кишки у пациентов с синдромом диспепсии за 10 лет наблюдения

ДПК, желудок (n=134)	Сравниваемые группы больных по частоте желудочной метаплазии (ЖМ) и <i>H. pylori</i>								
	Нр-положительные (1 группа; n=44)			Нр-положительные (2 группа; n=48)			Нр-негативные (3 группа; n=42)		
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
ДПК: эрозии	20	45,5	30,8-60,2	6	12,5	3,1-21,9	2	4,8	0,1-11,3
ДПК: язвы	13	29,5	16,0-43,0	0	0	-	0	0	-
ДПК: ЖМ	44	100,0	-	0	0	-	3	7,1	0,2-14,9
ДПК: Нр	30	68,2	54,4-82,0	0	0	-	0	0	-
Желудок: Нр	44	100,0	-	48	100,0	-	0	0	-

луковице ДПК встречалась достоверно чаще ($\chi^2 = 20,960$, $P < 0,001$) у Нр-позитивных пациентов с синдромом диспепсии (44 пациента (47,8%, 95% ДИ: 37,6-58,0) из 92 больных 1 и 2 группы) по сравнению с Нр-негативными пациентами с синдромом диспепсии (3 человека (7,1%, 95% ДИ: 0,2-14,9) из 42 пациентов 3 группы).

В результате сравнения 27 параметров в общей группе пациентов ($n=134$) установлено, что увеличение глубины поражения СО луковицы ДПК (неповрежденная СО г эрозия г язва) связано со степенью инфицирования Нр слизистой оболочки желудка (антрального отдела – $\tau = 0,131$, $z = 2,239$, $P = 0,025$ и тела желудка – $\tau = 0,149$, $z = 2,555$, $P = 0,011$), снижением $pH < 1,9$ желудочного содержимого натошак ($\tau = -0,498$, $z = -8,538$, $P < 0,001$), увеличением площади ЖМ в слизистой оболочке луковицы ДПК ($\tau = 0,630$, $z = 10,799$, $P < 0,001$), степенью инфицирования Нр метаплазированной СО луковицы ДПК ($\tau = 0,491$, $z = 8,411$, $P < 0,001$). В группе Нр-негативных пациентов не установлено связи между увеличением глубины поражения слизистой оболочки луковицы ДПК (неповрежденная СО г эрозия

г язва) и низким $pH < 1,9$ желудочного содержимого натошак ($\tau = -0,038$, $z = -0,354$, $P = 0,723$), увеличением площади ЖМ в слизистой оболочке луковицы ДПК ($\tau = -0,043$, $z = -0,399$, $P = 0,690$). Не установлено связи между появлением эрозий и язв в луковице ДПК и наличием ЖМ в слизистой оболочке ДПК ($\chi^2 = 0,160$, $P = 0,688$).

Таким образом, к факторам неблагоприятного прогноза появления эрозий и язв луковицы ДПК у пациентов с синдромом диспепсии, наряду со степенью инфицирования Нр слизистой оболочки желудка и $pH < 1,9$ желудочного содержимого натошак, относятся ЖМ в слизистой оболочке ДПК и персистенция Нр на метаплазированном эпителии ДПК. Результаты анализа прогностических факторов для прогноза развития дуоденальных эрозий и язв у пациентов общей группы ($n=134$) представлены в таблице 3 и таблице 4.

Повышение относительного риска появления эрозий и язв в ДПК у пациентов с синдромом диспепсии при наличии ЖМ в слизистой оболочке луковицы ДПК оказалось равным 9,4, при наличии $pH < 1,9$ желудочного содержимого натошак – 5,5, при персистенции

Таблица 3

Основные характеристики прогностических факторов для прогноза развития дуоденальных эрозий и язв в течение 10 лет у пациентов с синдромом диспепсии ($n=134$)

Характеристики прогностического фактора	Нр в желудке	95% ДИ	$pH \leq 1,9$ в желудке	95% ДИ
Чувствительность	95,1%	88,5-100	80,5%	68,4-92,6
Специфичность	45,2%	35,1-55,3	79,6%	71,4-87,8
Доля правильных прогнозов	60,4%	52,1-68,7	79,9%	73,1-86,7
Абсолютный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	43,3%	33,1-53,2	63,5%	50,4-76,6
Абсолютный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-отрицательных пациентов	4,5%	0,1-10,6	9,8%	3,4-16,2
Повышение абсолютного риска прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	38,8%	26,7-50,9	53,7%	39,0-68,4
Относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	9,6	1,8-29,1	6,5	2,9-14,3
Относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов	0,6	0,49-0,73	0,4	0,27-0,59
Отношение шансов	15,9	3,6-70,8	16,1	6,0-43,4

Таблица 4

Основные характеристики прогностических факторов для прогноза развития дуоденальных эрозий и язв в течение 10 лет у пациентов с синдромом диспепсии (n=134)

Характеристики прогностического фактора	ЖМ в ДПК	95% ДИ	Нр в ДПК	95% ДИ
Чувствительность	85,4%	74,6-96,2	57,1%	42,1-72,1
Специфичность	86,0%	78,9-93,1	93,5%	88,5-98,5
Доля правильных прогнозов	85,8%	81,5-90,1	82,1%	75,6-88,6
Абсолютный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	72,9%	60,3-85,5	80,0%	65,7-94,3
Абсолютный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-отрицательных пациентов	7,0%	1,6-12,4	17,3%	10,0-24,6
Повышение абсолютного риска прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	65,9%	52,1-79,7	62,7	46,5-78,9
Относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	10,4	4,7-22,9	4,6	3,1-6,9
Относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов	0,3	0,2-0,4	0,2	0,1-0,4
Отношение шансов	35,9	13,3-96,5	19,1	7,1-51,4

H. pylori в слизистой оболочке желудка – 8,6, при персистенции *H. pylori* в метаплазированной слизистой оболочке луковицы ДПК – 3,6.

Таким образом, наличие ЖМ в ДПК представляет собой достоверный фактор риска появления эрозий и язв в луковице ДПК у Нр-положительных пациентов с синдромом диспепсии. Результаты сравнительного анализа экономической эффективности показали, что выделение группы высокого риска появления эрозий и язв в луковице ДПК среди Нр-положительных пациентов с синдромом диспепсии (наличие ЖМ в ДПК), на основании результатов морфологического исследования, и проведение успешной эрадикационной терапии приводят к минимизации затрат в 8,6 миллиона рублей на одного пациента, по сравнению с использованием антигеликобактерной терапии у Нр-положительных лиц при наличии эрозий и язв в ДПК.

За 10 лет наблюдения диагностирована высокая частота встречаемости *H. pylori* (58,0%, 95% ДИ: 46,4-69,6) в участках ЖМ луковицы ДПК у больных ЯБ ДПК при персистенции *H. pylori* в слизистой оболочке желудка. У больных ЯБ ДПК сочетанные жалобы на боли в эпигастрии и желудочную диспеп-

сию встречались достоверно чаще ($\chi^2 = 27,500$, $P < 0,001$) у Нр-положительных пациентов при наличии ЖМ в ДПК (38 человек (55,1%, 95% ДИ: 43,4-66,8) из 69 больных 1 группы) по сравнению с Нр-положительными пациентами при отсутствии ЖМ в луковице ДПК (4 человек (8,2%, 95% ДИ: 0,5-15,9) из 49 больных 2 группы). За 10 лет наблюдения (Таблица 5) осложнения ЯБ ДПК встречались достоверно чаще ($\chi^2 = 80,410$, $P < 0,001$) у Нр-положительных пациентов с дуоденальной язвой без ЖМ в луковице ДПК (44 человека (89,8%, 95% ДИ: 81,3-98,3) из 49 больных 2 группы) по сравнению с Нр-положительными пациентами с дуоденальной язвой при наличии ЖМ в луковице ДПК (5 человек (7,2%, 95% ДИ: 1,1-13,3) из 69 больных 1 группы).

В результате сравнения 23 параметров в общей группе больных ЯБ ДПК (n=124) установлено, что увеличение количества осложнений язвенной болезни луковицы ДПК (осложнения отсутствуют g имеется одно осложнение g имеется два осложнения) связано с уменьшением площади ЖМ в слизистой оболочке луковицы ДПК ($\tau = -0,595$, $z = -9,798$, $P < 0,001$), увеличением степени рубцово-язвенной деформации луковицы ДПК без при-

Таблица 5

**Появление осложнений язвенной болезни ДПК у Нр-позитивных пациентов
с неосложненным течением дуоденальной язвы за 10 лет наблюдения**

ДПК, желудок (n=124)	Сравниваемые группы больных по частоте желу- дочной метаплазии (ЖМ) и <i>H.pylori</i>						χ^2	Р
	Нр-позитивные (1 группа; n=69)			Нр-позитивные (2 группа; n=49)				
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ		
ДПК: наличие ослож- нений ЯБ ДПК	5	7,2	1,1-13,3	44	89,8	81,3-98,3	80,410	<0,001
ДПК: ЖМ	69	100,0	-	0	0	-	-	-
ДПК: Нр	40	58,0	46,4-69,6	0	0	-	-	-
Желудок: Нр	69	100,0	-	49	100,0	-	-	-

знаков стенозирования ($\tau = 0,582$, $z = 9,584$, $P < 0,001$), снижением степени атрофии слизистой оболочки тела желудка ($\tau = -0,278$, $z = -4,573$, $P < 0,001$) и уменьшением количества лимфоидных фолликулов в слизистой оболочке тела ($\tau = -0,203$, $z = -3,341$, $P < 0,001$) и

антрального отдела ($\tau = -0,171$, $z = -2,821$, $P < 0,001$) желудка.

Таким образом, к факторам неблагоприятного прогноза появления осложнений ЯБ ДПК у Нр-позитивных пациентов относятся отсутствие ЖМ в слизистой оболочке лукови-

Таблица 6

Основные характеристики прогностических факторов для прогноза развития осложнений дуоденальной язвы в течение 10 лет при отсутствии ЖМ в слизистой оболочке луковицы ДПК и наличии рубцово-язвенной деформации луковицы ДПК без стенозирования (n=124)

Характеристики прогностического фактора	ЖМ в ДПК отсутствует	95% ДИ	рубцово-язвенная деформация в ДПК имеется	95% ДИ
Чувствительность	90,2%	82,0-98,4	94,1%	87,6-100
Специфичность	87,7%	80,2-95,2	78,1%	68,6-87,6
Доля правильных прогнозов	88,7%	83,1-94,3	84,7%	78,4-91,0
Абсолютный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	83,6%	73,8-93,4	75,0%	64,4-85,6
Абсолютный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-отрицательных пациентов	7,2%	1,1-13,3	5,0%	0,01-10,5
Повышение абсолютного риска прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	76,4%	64,5-88,3	70,0%	58,1-81,9
Относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	11,6	4,9-27,4	15,0	4,6-49,4
Относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов	0,2	0,1-0,3	0,3	0,2-0,4
Отношение шансов	65,5	20,3-210,6	56,6	14,2-228,2

Таблица 7

Основные характеристики прогностических факторов для прогноза развития осложнений дуоденальной язвы в течение 10 лет при отсутствии атрофии слизистой оболочки тела желудка и лимфоидных фолликулов тела и антрального отдела желудка (n=124)

Характеристики прогностического фактора	Атрофия СО тела желудка отсутствует	95% ДИ	Лимфоидные фолликулы СО тела и антрального отдела желудка отсутствуют	95% ДИ
Чувствительность	52,1%	38,0-66,2	91,5%	83,5-99,5
Специфичность	73,7%	63,8-83,6	23,4%	13,9-32,9
Доля правильных прогнозов	65,3%	56,9-73,7	49,2%	40,4-58,0
Абсолютный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	55,6%	41,1-70,1	42,2%	32,6-51,8
Абсолютный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-отрицательных пациентов	29,1%	19,1-39,1	18,2%	2,1-34,3
Повышение абсолютного риска прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	26,5%	8,7-44,3	24,0%	5,1-42,9
Относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	1,9	1,3-2,8	2,3	0,8-6,2
Относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов	0,6	0,4-0,9	0,7	0,6-0,9
Отношение шансов	3,0	1,4-6,6	3,3	1,0-10,7

цы ДПК, наличие рубцово-язвенной деформации луковицы ДПК без признаков стенозирования, а также отсутствие атрофии слизистой оболочки тела желудка и лимфоидных фолликулов в слизистой оболочке тела и антрального отдела желудка. Результаты анализа прогностических факторов по прогнозу появления осложнений ЯБ ДПК для общей группы (n=124) пациентов неосложненной ЯБ ДПК приведены в таблице 6 и таблице 7.

Повышение относительного риска развития осложнений ЯБ ДПК при отсутствии ЖМ в луковице ДПК оказалось равным 10,6, при наличии рубцово-язвенной деформации луковицы ДПК – 14,0, при отсутствии атрофии слизистой оболочки тела желудка – 0,9, при отсутствии лимфоидных фолликулов в теле и антральном отделе желудка – 1,3.

Таким образом, отсутствие ЖМ в ДПК представляет собой достоверный фактор риска появления осложнений у Нр-позитивных больных ЯБ ДПК. Результаты сравнительного анализа экономической эффективности показали, что выделение группы высокого риска появления осложнений среди Нр-позитивных пациентов с ЯБ ДПК (отсутствие ЖМ в луковице ДПК), на основании результатов морфологического исследования, и проведение успешной эрадикационной терапии приводят к минимизации затрат в 42,7 миллиона рублей на одного пациента, по сравнению с использованием антигеликобактерной терапии у Нр-позитивных пациентов с дуоденальной язвой после хирургического лечения осложнений (резекция желудка, закрытие свободной язвы).

Заключение

На основании результатов проспективного, продольного, когортного исследования ($n=258$) по оценке взаимосвязи между появлением дуоденальных эрозий, язв, осложнений язвенной болезни ДПК и наличием желудочной метаплазии, *H.pylori* в слизистой оболочке луковицы ДПК в течение 10 лет наблюдения можно сделать следующие выводы:

1. За 10 лет наблюдения диагностирована высокая частота встречаемости *H.pylori* (68,2%, 95% ДИ: 54,4-82,0) в участках желудочной метаплазии луковицы ДПК у пациентов с синдромом диспепсии при персистенции *H.pylori* в слизистой оболочке желудка. Сочетанные жалобы на боли в эпигастрии и желудочную диспепсию встречались достоверно чаще (соответственно $\chi^2 = 19,240$ и $\chi^2 = 17,550$, $P < 0,001$) у *H.pylori*-положительных пациентов при наличии желудочной метаплазии и Нр в ДПК (63,6%, 95% ДИ: 49,4-77,8) по сравнению с *H.pylori*-положительными пациентами при отсутствии ЖМ в луковице ДПК (18,8%, 95% ДИ: 7,7-29,9) и *H.pylori*-негативными пациентами (19,0%, 95% ДИ: 7,1-30,9).

2. За 10 лет наблюдения дуоденальные эрозии и язвы встречались достоверно чаще (соответственно $\chi^2 = 36,720$ и $\chi^2 = 43,920$, $P < 0,001$) у *H.pylori*-положительных пациентов с синдромом диспепсии при наличии ЖМ в ДПК (75,0%, 95% ДИ: 62,2-87,8) по сравнению с *H.pylori*-положительными пациентами с синдромом диспепсии без желудочной метаплазии в ДПК (12,5%, 95% ДИ: 3,1-21,9) и *H.pylori*-негативными пациентами (4,8%, 95% ДИ: 0,1-11,3). Увеличение глубины поражения слизистой оболочки луковицы ДПК (неповрежденная СО г эрозия г язва) связано со степенью инфицирования Нр слизистой оболочки желудка (антрального отдела – $\tau = 0,131$, $z = 2,239$, $P = 0,025$ и тела желудка – $\tau = 0,149$, $z = 2,555$, $P = 0,011$), снижением $pH < 1,9$ желудочного содержимого натошак ($\phi = -0,498$, $z = -8,538$, $P < 0,001$), увеличением площади ЖМ в слизистой оболочке луковицы ДПК ($\tau = 0,630$, $z = 10,799$, $P < 0,001$), степенью инфицирования Нр метаплазированной слизистой оболочки луковицы ДПК ($\tau = 0,491$,

$z = 8,411$, $P < 0,001$). В группе Нр-негативных пациентов не установлено связи между увеличением глубины поражения слизистой оболочки луковицы ДПК (неповрежденная СО г эрозия г язва) и низким $pH < 1,9$ желудочного содержимого натошак ($\tau = -0,038$, $z = -0,354$, $P = 0,723$), увеличением площади ЖМ в слизистой оболочке луковицы ДПК ($\tau = -0,043$, $z = -0,399$, $P = 0,690$). Не установлено связи между появлением эрозий и язв в луковице ДПК и наличием ЖМ в слизистой оболочке ДПК ($\chi^2 = 0,160$, $P = 0,688$).

3. Впервые установлено повышение абсолютного риска на 65,9% (95% ДИ: 52,1-79,7) и повышение относительного риска в 9,4 раза появления дуоденальных эрозий и язв в течение 10 лет у Нр-положительных пациентов с синдромом диспепсии при наличии желудочной метаплазии в слизистой оболочке луковицы ДПК (отношение шансов – 35,9, 95% ДИ: 13,3-96,5). Установлено повышение абсолютного риска на 53,7% (95% ДИ: 39,0-68,4) и повышение относительного риска в 5,5 раза появления дуоденальных эрозий и язв в течение 10 лет у Нр-положительных пациентов с синдромом диспепсии при наличии $pH < 1,9$ в желудке натошак (отношение шансов (ОШ) – 16,1, 95% ДИ: 6,0-43,4).

4. За 10 лет наблюдения диагностирована высокая частота встречаемости *H.pylori* (58,0%, 95% ДИ: 46,4-69,6) в участках желудочной метаплазии луковицы двенадцатиперстной кишки у больных с язвенной болезнью ДПК при персистенции *H.pylori* в слизистой оболочке желудка. Сочетанные жалобы на боли в эпигастрии и желудочную диспепсию встречались достоверно чаще ($\chi^2 = 27,500$, $P < 0,001$) у *H.pylori*-положительных пациентов при наличии ЖМ в ДПК (55,1%, 95% ДИ: 43,4-66,8) по сравнению с *H.pylori*-положительными пациентами при отсутствии ЖМ в луковице ДПК (8,2%, 95% ДИ: 0,5-15,9).

5. За 10 лет наблюдения осложнения ЯБ ДПК встречались достоверно чаще ($\chi^2 = 80,410$, $P < 0,001$) у Нр-положительных пациентов с дуоденальной язвой без ЖМ в луковице ДПК (89,8%, 95% ДИ: 81,3-98,3) по сравнению с *H.pylori*-положительными пациентами с дуоденальной язвой при наличии ЖМ

в луковице ДПК (7,2%, 95% ДИ: 1,1-13,3). Увеличение количества осложнений ЯБ ДПК (осложнения отсутствуют) и имеется одно осложнение (кровотечение, перфорация, пенетрация, пилоробульбарный стеноз) и имеется два осложнения) связано с уменьшением площади ЖМ в слизистой оболочке луковицы ДПК ($\tau = -0,595$, $z = -9,798$, $P < 0,001$), увеличением степени рубцово-язвенной деформации луковицы ДПК без признаков стенозирования ($\tau = 0,582$, $z = 9,584$, $P < 0,001$), снижением степени атрофии слизистой оболочки тела желудка ($\tau = -0,278$, $z = -4,573$, $P < 0,001$) и уменьшением количества лимфоидных фолликулов в слизистой оболочке тела ($\tau = -0,203$, $z = -3,341$, $P < 0,001$) и антрального отдела ($\tau = -0,171$, $z = -2,821$, $P < 0,001$) желудка.

6. Впервые установлено повышение абсолютного риска на 76,4% (95% ДИ: 64,5-88,3) и повышение относительного риска в 10,6 раза развития осложнений дуоденальной язвы в течение 10 лет у Нр-положительных пациентов неосложненной ЯБ ДПК при отсутствии ЖМ в слизистой оболочке луковицы ДПК (отношение шансов – 65,5, 95% ДИ: 20,3-210,6). Установлено повышение абсолютного риска на 70,0% (95% ДИ: 58,1-81,9%) и повышение относительного риска в 14,0 раз появления осложнений дуоденальной язвы в течение 10 лет у Нр-положительных пациентов неосложненной ЯБ ДПК при наличии рубцово-язвенной деформации луковицы ДПК без признаков стенозирования (ОШ – 56,6, 95% ДИ: 14,2-228,2).

7. Для оценки риска развития дуоденальных эрозий и язв рекомендуется проводить морфологическую диагностику желудочной метаплазии в слизистой оболочке луковицы ДПК у *H.pylori*-положительных пациентов с синдромом диспепсии. Её наличие позволяет выделять группу высокого риска появления эрозий и язв в луковице ДПК среди Нр-положительных пациентов с синдромом диспепсии. Проведение успешной эрадикационной терапии в группе высокого риска приводит к минимизации затрат в 8,6 миллиона рублей на одного пациента, по сравнению с использованием антигеликобактерной терапии у Нр-положительных лиц с синдромом диспепсии при наличии эрозий и язв в ДПК.

8. Для оценки риска развития осложнений ЯБ ДПК рекомендуется проводить морфологическую диагностику ЖМ в слизистой оболочке луковицы ДПК у Нр-положительных пациентов с дуоденальной язвой. Её отсутствие позволяет выделять группу высокого риска появления осложнений среди Нр-положительных пациентов с ЯБ ДПК. Проведение успешной эрадикационной терапии приводит к минимизации затрат в 42,7 миллиона рублей на одного пациента, по сравнению с использованием антигеликобактерной терапии у Нр-положительных пациентов с дуоденальной язвой после хирургического лечения осложнений (резекция желудка, закрытие прободной язвы).

Литература

1. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / Т. Гринхальх; под. ред. И. Н. Денисова, К. И. Сайткулова. – 3-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 159-182.
2. Исаков, В. А. Хеликобактериоз / В. А. Исаков, И. В. Домарадский. – М.: ИД Медпрактика-М, 2003.
3. Маев, И. В. Болезни двенадцатиперстной кишки / И. В. Маев, А. А. Самсонов. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – С. 366-369.
4. Платонов, А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы / А. Е. Платонов. – М.: Издательство РАМН, 2000. – С. 5-52.
5. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: рук. для практикующих врачей / В. Т. Ивашкин [и др.]; под общ. ред. В. Т. Ивашкина. – Сер. Для практикующих врачей. – М.: Литтерра, 2003. – Т. 4. – С. 311-312.
6. Российский терапевтический справочник / под ред. А. Г. Чучалина. – М.: Гэотар-Медиа, 2005. – С. 140-143.
7. Сочетанные осложнения язвы двенадцатиперстной кишки / Г. И. Синенченко [и др.]. – СПб., 2007.
8. Способ определения уреазной активности в тощаковой порции желудочного содержимого: пат. 5259 Респ. Беларусь, G 01N 33/48, C 12Q 1/58 / М.Р. Конорев, А.М. Литвяков, Ю.В. Крылов, М.Е. Матвеев, А.А. Рящиков, А.В. Ковалев; заяв. Витебск. гос. мед. ун-т. – № а 19980863; заявл. 21.09.98; опубл. 03.03.03 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2003. – № 2. – С. 201.
9. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М.: Медиа Сфера, 1998. – С. 3-352.
10. Хронический дуоденит / М. Р. Конорев [и др.]. – Мн.: ООО «ДокторДизайн», 2003. – 112 с.

11. Шорох, Г. П. Язвенные гастродуоденальные кровотечения (тактика и лечение) / Г. П. Шорох, В. В. Климович. – Мн.: ГИПП «ПРОМПЕЧАТЬ», 1998. – 156 с.
12. Box, G. E. Statistics for Experimenters: An Introduction to Design, Data Analysis, and Model Building / G. E. Box, W. G. Hunter, J. S. Hunter. – New York: John Wiley and Sons, 1978.
13. Clinical Significance of Widespread Gastric Metaplasia in the Duodenal Bulb / L. Veijola [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 40, N 6. – P. 510-514.
14. Gastric metaplasia and chronic inflammation at the duodenal bulb mucosa / M. Voutilainen [et al.] // Dig. Liver Dis. – 2003. – Vol. 35, N 2. – P. 94-98.
15. Goodwin, C. D. Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori* and «Leaking roof» concept / C. D. Goodwin // Lancet. – 1988. – Vol. 2, N 8626/8627. – P. 1467-1469.
16. *Helicobacter pylori* infection, gastric metaplasia in the duodenum and the relationship with ulcer recurrence / J. P. Gisbert [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2000. – Vol. 12, N 12. – P. 1295-1298.
17. Prevalence of gastric metaplasia in the duodenal bulb and distribution of *Helicobacter pylori* in the gastric mucosa. A clinical and histopathological study in 96 consecutive patients / D. Jonkers [et al.] // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1998. – Vol. 30, N 5. – P. 481-483.
18. Tovey, F. I. Is *Helicobacter pylori* the primary cause of duodenal ulceration? / F. I. Tovey, M. Hobsley // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1999. – Vol. 14, N 11. – P. 1053-1056.
19. Vaira, D. What is the role of *Helicobacter pylori* in complicated ulcer disease? / D. Vaira, M. Menegatti, M. Miglioli // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 113. – P. 78-84.

Поступила 05.02.2010 г.
Принята в печать 04.03.2010 г.



ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ФЕНОТИПА N-АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

САТЫРОВА Т.В.*, МИХАЙЛОВА Е.И.*, ОСИПЕНКО А.Н.**, ОСИПЕНКО Н.Б.**, ВАСЕНДА М.Н.*

УО «Гомельский государственный медицинский университет»*,
УО «Гомельский государственный университет им. Ф.Скорины»**

Резюме. Изучена вариабельность фенотипа N-ацетилтрансферазы у 75 пациентов с язвенным колитом и 129 здоровых добровольцев. Фенотип ацетилирования рассчитывали по отношению концентраций ацетилированного и свободного изониазида, которые определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Установлено наличие бимодального распределения ацетиляторного фенотипа для больных язвенным колитом и тримодальное распределение для здоровых добровольцев. Соотношение медленных и быстрых ацетиляторов у пациентов с язвенным колитом составило 80% и 20%, у здоровых добровольцев – 71% и 29%, соответственно ($p=0,18$). Медленный ацетиляторный фенотип у больных язвенным колитом ассоциирован с развитием побочных эффектов при приеме сульфасалазина ($\tau=-0,306$, $p=0,0001$).

Ключевые слова: ацетиляторный фенотип, быстрый ацетилятор, медленный ацетилятор, язвенный колит.

Abstract. The variability of N-acetyltransferase phenotype was studied in 75 patients with ulcerative colitis and 129 healthy volunteers. The phenotype of acetylation was calculated regarding the concentrations of acetylated isoniazid and free isoniazid which were determined with high-performance liquid chromatography method. The presence of bimodal distribution of the acetylator phenotype for patients with ulcerative colitis and trimodal distribution for healthy volunteers was determined. The ratio of slow and fast acetylators in patients with ulcerative colitis was 80% and 20%, in healthy volunteers – 71% and 29%, respectively ($p=0,18$). The slow acetylator phenotype in patients with ulcerative colitis is associated with the development of side effects on using sulfasalazine ($\tau=-0,306$, $p=0,0001$).

Язвенный колит является одним из наиболее тяжелых заболеваний органов пищеварения. Хроническое течение, серьезные осложнения, рост заболеваемости, нередко безуспешное применение даже самых современных препаратов в лечении обострения заболевания придают проблеме язвенного колита не только медицинское, но и социальное значение.

Первичная заболеваемость язвенным колитом колеблется от 0,5 до 24,5 на 100 000 населения и ежегодно возрастает [1].

Адрес для корреспонденции г. Гомель, ул. Ланге, 5, Гомельский государственный медицинский университет, тел. моб. +375297355505. – Сатырова Т.В.

Лечение больных язвенным колитом было и остается одной из самых серьезных проблем клинической гастроэнтерологии. Приоритетным направлением в лечении язвенного колита является консервативная терапия, успех которой зависит от правильного подбора индивидуальных схем лечения для каждого пациента [2]. С одной стороны, проблемы фармакотерапии язвенного колита у части пациентов связаны с развитием большого количества побочных эффектов, а с другой стороны – с низкой эффективностью рекомендуемых доз лекарственных препаратов. Определение активности фермента N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2) у пациентов с яз-

венным колитом позволит частично решить данные задачи и индивидуально подобрать базисную терапию, делая ее эффективной для быстрых и безопасной для медленных ацетиляторов.

N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2) – один из ферментов II фазы биотрансформации лекарственных средств, который путем присоединения ацетила к молекулам вещества способствует их конъюгации и прекращению фармакодинамического эффекта. Роль этого фермента в клинической фармакологии велика, так как ацетилированию подвергается большое количество применяемых лекарственных веществ, в том числе и сульфасалазин, являющийся базисным препаратом в фармакотерапии язвенного колита [3].

В настоящее время ведутся исследования по выявлению связи фенотипа ацетилирования с различными заболеваниями. Преобладание медленного типа ацетилирования характерно для больных туберкулезом, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, лекарственным гепатитом, бронхиальной астмой, раком легкого, раком мочевого пузыря, экземой [4].

Цель исследования – изучить вариабельность фенотипа N-ацетилтрансферазы у пациентов с язвенным колитом и установить наличие взаимосвязи заболевания с ацетиляторным фенотипом.

Методы

Группа исследования состояла из 75 пациентов с язвенным колитом (34 мужчины и 41 женщина) в возрасте от 18 до 78 лет (Me=44,0 лет; 95%ДИ:38,0-49,33 и массой тела от 46 до 117 кг (Me=73,0 кг; 95%ДИ:67,67-80,00), которые находились на лечении в гастроэнтерологическом отделении Учреждения здравоохранения «Гомельская областная клиническая больница». Все больные подвергались стандартному обследованию, включающему сбор жалоб, анамнеза, оценку объективного статуса, проведение лабораторных, инструментальных (сигмо- или колоноскопия) и морфологических исследований (оценка биоптатов слизистой оболочки толстой кишки).

Для определения активности ЯК использовался индекс Шредера (Mayo Clinic UC DAI), [5]. У 22 пациентов регистрировалась минимальная активность заболевания, у 38 – умеренная, у 10 – высокая активность. Ремиссия наблюдалась у 5 пациентов и определялась при наличии частоты стула 3 раза в день и менее, отсутствии примеси крови в кале и удовлетворительном самочувствии пациентов [5]. По протяженности воспалительных изменений в слизистой оболочке толстой кишки формировались три группы пациентов: с проктитом – 11 человек, с левосторонним колитом – 51 и с распространенным колитом – 13 пациентов. У 53 пациентов имело место хроническое рецидивирующее течение заболевания, у 8 больных – хроническое непрерывное течение, еще у 14 пациентов имел место впервые выявленный язвенный колит. Больные получали стандартное лечение (сульфасалазин, месалазин и преднизолон), из них монотерапия сульфасалазином имела место у 68 пациентов. Нежелательные явления (головная боль, головокружение, тошнота, рвота и др.) на фоне приема сульфасалазина наблюдались у 27 больных язвенным колитом.

Группа контроля включала 129 здоровых добровольцев (45 мужчин и 84 женщины), не имевших признаков заболевания желудочно-кишечного тракта и не подвергавшихся оперативному вмешательству на органах пищеварения, в возрасте от 20 до 58 лет (Me=36,0 лет; 95%ДИ:31,0-40,02). Масса тела индивидов варьировала от 44 до 120 кг (Me=70,0 кг; 95%ДИ:65,00-75,02). Обследование пациентов контрольной группы включало сбор жалоб, анамнеза и оценку объективного статуса. Все обследованные индивиды являлись европеоидами и не состояли в родстве.

Определение фенотипа N-ацетилирования проводилось с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым обнаружением на аппарате «Agilent 1100» с использованием тестового препарата изониазида. Пациенты натошак однократно принимали изониазид в дозе 10 мг/кг. Через 3 часа после приема тестового препарата собирали образцы крови. Концентрацию изониазида и его ацетилированного

метаболита определяли при длине волны 275 нм и скорости потока 1,2 мл/мин с использованием колонки Zorbex C8. В качестве мобильной фазы применяли ацетатный буфер аммония на 0,1 М – ацетонитрил – дистиллированная вода (60:1:39).

Фенотип ацетилирования определяли как скорость ацетилирования изониазида и рассчитывали как отношение ацетизониазида к изониазиду.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 6 и метода расщепления смеси пакета программ многомерного и одномерного анализа данных МОНАДА [6].

Соответствие распределения количественных признаков закону нормального распределения оценивали с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Значения показателей представляли как медиану (Me) и 95% доверительный интервал (95%ДИ) или среднее значение ($\bar{m}$) и среднее квадратическое отклонение (σ). Сопоставление двух независимых выборок по количественному признаку производили с помощью теста Манна-Уитни (U). Оценку взаимосвязи количественных и/или качественных признаков производили с помощью ранговой корреляции по Кендаллу (τ). Для анализа различия частот значения качественного признака в одной или в двух и более выборках использовали двусторонний тест точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Для оценки эмпирической функции плотности распределения скорости ацетилирования изониазида вместо обычной гистограммы использовали «ядерную» аппроксимацию [7], которая путем «размазывания» имеющихся точек заполняла на гистограмме «впа-

дины» и срезала «пики». Применение «ядерного» сглаживания позволяло использовать особенности функции плотности распределения, площадь под которой равнялась единице. Оценку плотности распределения для выбранного метода «ядерного» типа выражали в виде линейной суммы дельтаобразных функций, порожденных каждой точкой выборки. Интервал «размазывания» дельтаобразных функций подбирали программой в зависимости от объема выборки. Для оценки теоретической функции плотности распределения скорости ацетилирования изониазида использовали программу расщепления смеси, разработанную С.А. Айвазяном с соавторами (1989 г.) [8]. Программа рассчитана на операции как с бимодальными, так и многомодальными распределениями. Минимизацию критерия Колмогорова-Смирнова производили при оценке функции распределения с помощью перебора компонент смеси из нескольких нормальных распределений.

Результаты и обсуждение

С помощью программы расщепления многомодальной смеси [6] установили наличие двух одномодальных распределений отношений концентраций AcINH и INH в группе пациентов с язвенным колитом и четырех одномодальных распределений отношений концентраций AcINH и INH в контрольной группе. Их статистические характеристики представлены в таблице 1 и таблице 2.

Результаты аппроксимации исходного распределения смесью из двух одномодальных нормальных компонент и исходного распределения смесью из четырех одномодальных нормальных компонент представлены на рисунке 1 и рисунке 2.

Таблица 1

Результаты расщепления смеси по распределению отношений концентраций AcINH и INH в сыворотке крови больных язвенным колитом

Номер компоненты смеси	Среднее значение ($\bar{m}$)	Среднее квадратическое отклонение (σ)	Вес компоненты смеси	Точка расщепления с правой компонентой смеси
1	0.12	0.11	0.90	0.27
2	0.43	0.13	0.10	-

Таблица 2

**Результаты расщепления смеси по распределению отношений концентраций AcINH и INH
в сыворотке крови здоровых добровольцев**

Номер компоненты смеси	Среднее значение (μ)	Среднее квадратическое отклонение (σ)	Вес компоненты смеси	Точка расщепления с правой компонентой смеси	Объем
1	0.14	0.05	0.66	0.28	85
2	0.30	0.03	0.13	0.37	16
3	0.47	0.05	0.15	0.58	20
4	0.7	0.05	0.06	-	8

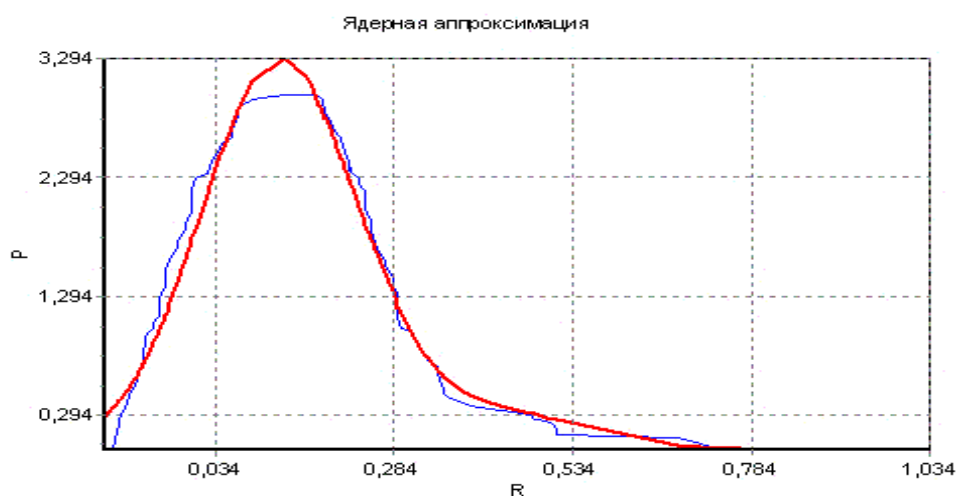


Рис.1. Оценка эмпирического распределения отношений (R) концентраций AcINH и INH теоретической смесью из двух нормальных распределений.

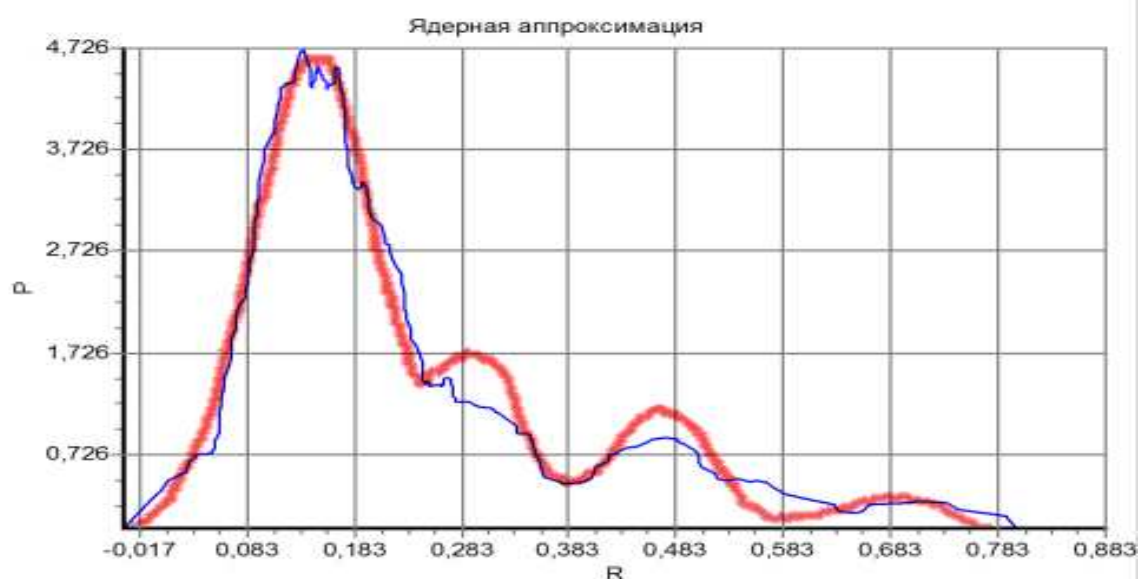


Рис.2. Оценка эмпирического распределения отношений (R) концентраций AcINH и INH теоретической смесью из четырех нормальных распределений.

У пациентов с язвенным колитом выявили бимодальное распределение ацетиляторного фенотипа, характеризующееся двумя интервалами отношения R: (0 - 0,27]; [0,27 - 1). Левый интервал отнесли к медленным, а правый интервал – к быстрым ацетиляторам. Таким образом, в исследуемой группе статус медленного фенотипа ацетилятора имели 60 (80%) больных с язвенным колитом, статус быстрого ацетилятора – 15 (20%) пациентов с той же патологией. Среди медленных ацетиляторов было 28 (47%) мужчин и 32 (53%) женщины, а среди быстрых – 6 (40%) мужчин и 9 (60%) женщин.

У пациентов с язвенным колитом концентрации AcINH и INH находились в пределах от 0,23 до 7,68 мкг/мл (Me=1,19 мкг/мл; 95%ДИ:0,93-1,36) и от 1,2 до 23,05 мкг/мл (Me=8,7 мкг/мл; 95%ДИ:6,54-9,71), соответственно. Концентрация AcINH у медленных метаболизаторов варьировала от 0,23 до 2,23 мкг/мл (Me=1,00 мкг/мл; 95%ДИ:0,7-1,33) и была статистически достоверно ниже, чем у быстрых ацетиляторов, у которых она колебалась от 0,6 до 7,68 мкг/мл (Me=2,1 мкг/мл; 95%ДИ:1,15-3,56; U=192,5; p=0,00065). Концентрация INH у медленных ацетиляторов менялась в диапазоне от 2,25 до 23,05 мкг/мл (Me=9,34 мкг/мл; 95%ДИ:8,26-10,9) и была достоверно выше, чем у пациентов с быстрым ацетилизацией, где она колебалась от 1,2 до 21,63 мкг/мл (Me=4,1 мкг/мл; 95%ДИ:3,71-5,89; U=168,5; p=0,0002).

Не установлено статистической взаимосвязи активности фермента NAT2 с полом ($\tau=0,054$, p=0,50) пациентов с язвенным колитом, их возрастом ($\tau=0,098$, p=0,21), массой тела ($\tau=0,151$, p=0,06), длительностью анамнеза заболевания ($\tau=-0,152$, p=0,053), характером течения язвенного колита ($\tau=-0,137$, p=0,08), протяженностью поражения толстой кишки воспалительным процессом ($\tau=0,034$, p=0,67) и его активностью ($\tau=0,04$, p=0,62). Доказана ассоциация медленного ацетиляторного фенотипа с развитием побочных эффектов сульфасалазина ($\phi=-0,306$, p=0,0001). Похожие результаты получили в своих исследованиях А.К. Azad Khan с соавторами [9] и К.М. Das с соавторами [10], которые доказали на-

личие ассоциации медленного фенотипа ацетилирования с возникновением побочных эффектов при приеме сульфасалазина (p<0,05).

Распределение фенотипа ацетилирования в группе здоровых добровольцев имело тримодальный характер с тремя интервалами отношения R: (0 - 0,28]; [0,28 - 0,37]; [0,37 - 1). Левый интервал отнесли к достоверно медленному, правый интервал – к достоверно быстрому, а средний – к промежуточным или предбыстрым ацетиляторам. В группе контроля 91 (71%) человек имел статус медленного ацетилятора, 25 (19%) – быстрого, а 13 (10%) – промежуточного.

Признак быстрого ацетилятора наследуется по аутосомно-доминантному типу. Быстрые ацетиляторы являются либо гомозиготами по гену быстрого ацетилирования, либо гетерозиготами [11]. Некоторые исследователи относят гетерозит по этому признаку к промежуточному (третьему) типу. Однако деление на три фенотипа в литературе встречается реже, так как большинство авторов предпочитают выделять два фенотипа: быстрый и медленный [12]. При таком делении статус быстрого ацетилятора присущ 29% здоровых добровольцев, включенных в настоящее исследование.

Статистически значимых отличий в распределении быстрых и медленных ацетиляторов между группой пациентов с язвенным колитом и группой контроля не обнаружено (p=0,18).

Таким образом, установлено, что соотношение медленных и быстрых фенотипов ацетилирования в контрольной группе мало отличается от европейского (около 1:1) и соответствует славянской популяции [13, 14]. В то же время фенотип ацетилирования не может быть отнесен к предикторам язвенного колита, так как отсутствуют статистически значимые различия в распределении фенотипа в контрольной и исследуемой группах. Похожие результаты получили в своем исследовании А.К. Azad Khan с соавторами [9], которые доказали, что распределение ацетиляторного фенотипа у пациентов с язвенным колитом не отличается от такового, полученного D. Evans для общей британской популяции [15].

Заключение

1. Соотношение медленных и быстрых ацетиляторов у пациентов с язвенным колитом составляло 85% и 15%, у здоровых добровольцев – 71% и 29%, соответственно ($p=0,18$).

2. Медленный ацетиляторный фенотип у больных язвенным колитом ассоциирован с развитием побочных эффектов при приеме сульфасалазина ($\tau=-0,306$, $p=0,0001$).

Литература

1. Бакулин, И. Г. Современные представления о течении и консервативных методах лечения неспецифического язвенного колита / И. Г. Бакулин, Д. А. Станке // Военно-медицинский журн. – 2008. – №. 11. – С. 50-54.
2. Голофеевский, В. Ю. Опыт применения высоких доз месалазина (салофалька) при лечении тяжелых вариантов обострения язвенного колита / В. Ю. Голофеевский, А. В. Герасимова, С. И. Ситкин // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2002. – №. 4. – С. 20-21.
3. Середенин, С. Б. Лекции по фармакогенетике / С. Б. Середенин. – М.: Мед. информ. агенство, 2004. – 303 с.
4. Evans, D. A. P. Survey of the human acetylator polymorphism in spontaneous disorders / D. A. P. Evans // J. of Med. Genet. – 1984. – №. 21. – С. 243-253.
5. Основанный на доказательствах Европейский консенсус по диагностике и лечению язвенного колита / Нац. группа по воспалительным заболеваниям кишечника Респ. Беларусь; редкол.: Ю. Х. Мараховский [и др.]. – Минск, 2008. – 216 с.
6. Методические и программно-технологические средства оценки и анализа сезонной динамики доз внутреннего облучения жителей населенных пунктов / Н. Б. Осипенко [и др.] // Известия Гомел. гос. ун-та им. Ф. Скорины. – 2004. – 6 (27). – С. 171-176.
7. Гаскаров, Д. В. Малая выборка / Д. В. Гаскаров, В. И. Шаповалов. – М.: Статистика, 1978. – 220 с.
8. Прикладная статистика: классификация и снижение размерности / С. А. Айвазян [и др.]. – М.: Финансы и статистика, 1989. – 605 с.
9. Azad Khan, A. K. The effect of the acetylator phenotype on the metabolism of sulphasalazine in man / A. K. Azad Khan, M. Nurazzaman, S. C. Truelove // Journal of Medical genetics. – 1983. – Vol. 20. – P. 30-36.
10. The metabolism of salicylazosulphapyridine in ulcerative colitis: I. The relationship between metabolites and the response to treatment in inpatients / K. M. Das [et al.] // Gut. – 1973. – Vol. 14. – P. 631-636.
11. Середенин, С. Б. Лекции по фармакогенетике / С. Б. Середенин. – М.: Мед. информ. агенство, 2004. – 303 с.
12. Deitz, A. C. Impact of Misclassification in Genotype-Exposure Intarection Studies: Example of N-Acetyltransferase 2 (NAT2), Smoking, and Bladder Cancer / A. C. Deitz, N. Rothman, T. R. Rebbeck // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2004. – Vol. 13. – P. 1543-1546.
13. Hildebrand, M. Determination of acetylator phenotype in Caucasians with caffeine / M. Hildebrand, W. Seifert // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1989. – Vol. 37. – P. 525-526.
14. Яковлева, О. А. Индивидуальные особенности ацетилирования тест-препаратов при бронхообструктивном синдроме / О. А. Яковлева, А. И. Косован, А. А. Пентюк // Клиническая фармакология – 25 лет: материалы междунар. науч.-практ. конф., М.; 1997. – С. 96.
15. Evans, D. A. P. An improved and simplified method of detecting the acetylator phenotype / D. A. P. Evans // J. of Med. Genet. – 1969. – Vol. 6. – P. 405-407.

Поступила 14.01.2010 г.

Принята в печать 04.03.2010 г.

© ПАЛЬГУЕВА А.Ю., ЛИТВЯКОВ А.М., 2010

СУБКЛИНИЧЕСКИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ У БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СУСТАВОВ

ПАЛЬГУЕВА А.Ю., ЛИТВЯКОВ А.М.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. У 45 больных ревматоидным артритом (РА), 16 – псориатическим артритом (ПсА) и 25 – реактивным артритом (РеА) изучены клинически бессимптомные атеросклеротические изменения артерий во взаимосвязи с активностью воспалительного процесса и клиническими особенностями течения суставной патологии. Всем выполнено скрининговое ультразвуковое исследование доступных надежной эхографической визуализации периферических артерий с измерением толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий, оценкой суммарной площади поражения атеросклеротическими бляшками по оригинальной методике. Для объективизации наиболее ранних, функциональных признаков атеросклеротической болезни, ассоциированных с дисфункцией эндотелия, выполнялась проба с реактивной гиперемией. Установлено, что РА и ПсА, но не РеА, сопровождаются функциональными и органическими атеросклеротическими изменениями артериальных сосудов. По сравнению с РА атероматозные поражения в группе с ПсА выражены в достоверно меньшей степени. Признаки атеросклероза при РА и ПсА положительно коррелируют с возрастом, длительностью заболевания, уровнем СРП, а также наличием системных проявлений заболевания и индексом Ричи при РА и с индексом PASI при ПсА. Достоверных признаков индукции РеА атерогенеза не выявлено. Зарегистрированные в этой группе изменения артериальных сосудов достоверно не отличались от обнаруженных в контрольной группе здоровых лиц. Результаты проведенного исследования дают основание считать отсутствие признаков преждевременного развития атеросклероза одним из критериев дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний суставов в пользу РеА в сложных клинических обстоятельствах.

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

Abstract. Clinically asymptomatic atherosclerotic changes of the arteries in interrelation with inflammatory process activity and clinical features of the articular pathology course were studied in 45 patients with rheumatoid arthritis (RA), 16 – with psoriatic arthritis (PsA) and 25 – with reactive arthritis (ReA). All patients underwent screening ultrasonic investigation of the peripheral arteries accessible to reliable echographic visualization with the measurement of the intima-media thickness of carotids and sizing up of the total area of atherosclerotic plaques lesion using our own original method. To detect the earliest functional signs of atherosclerotic illness associated with the endothelial dysfunction test with reactive hyperemia was carried out. It has been determined, that RA and PsA, but not ReA, are accompanied by functional and organic atherosclerotic changes of arterial vessels. In comparison with RA atheromatous lesions in the group with PsA are expressed to a reliably smaller extent. The signs of atherosclerosis in RA and PsA positively correlate with the age, duration of the disease, C-reactive protein level, and also the presence of systemic manifestations of the disease and with Ritchie index in RA and PASI in PsA. The reliable signs of atherogenesis induction by ReA were not revealed. The changes of arterial vessels registered in this group reliably did not differ from those in the healthy persons from the control group. The results of the research carried out enable us to consider that the absence of the sings of premature atherosclerosis development may be one of the criteria of differential diagnosing of inflammatory diseases of the joints in favour of ReA in difficult clinical conditions.

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

Первое десятилетие XXI века объявлено ВОЗ декадой, посвященной заболеваниям костей и суставов («The Bone and Joint Decade, 2000-2010»). Необходимость изучения сердечно-сосудистой патологии у больных с воспалительными артропатиями обусловлена очевидностью высокой преждевременной смертности, связанной с ранним, прогрессирующим развитием атеросклероза у больных ревматологического профиля, в клинической картине которых присутствует суставной синдром. Инфаркт миокарда, внезапная смерть, сердечно-сосудистая недостаточность встречаются у больных ревматоидным артритом (РА) в 2-3 раза чаще, чем в популяции [1, 2, 3]. Даже у молодых лиц с небольшой длительностью заболевания и низкой активностью воспалительного процесса обнаруживаются ранние системные признаки атеросклероза – дисфункция эндотелия, увеличенная ригидность, утолщение комплекса интима-медиа (ТИМ) сосудистой стенки [4, 5]. Псориазический артрит (ПсА) также относится к заболеваниям, ассоциированным с повышенным риском сердечно-сосудистой летальности [6]. При этом заболевании чаще, чем у здоровых лиц, присутствуют такие факторы риска преждевременного развития атеросклероза, как артериальная гипертензия [7], сахарный диабет II типа [8], гиперлипидемия [9]. Распространенные псориазические высыпания и высокая воспалительная активность увеличивают вероятность сердечно-сосудистых поражений [10]. В отличие от РА и ПсА данных об ассоциации реактивного артрита (РеА) и атеросклероза в мировой литературе нам обнаружить не удалось.

Для объективизации ранних, доклинических признаков атеросклеротического поражения артериального русла использованы доказавшие свою надежность традиционные неинвазивные методы. Морфологические признаки атероматоза оценивались путем эхографической визуализации структуры артериальной стенки в В-режиме с измерением ТИМ сонных артерий, оценкой количества и общей площади атеросклеротических бляшек, которые по своей морфофункциональной сути яв-

ляются эрозивной формой атероматозного процесса. Наиболее ранние, предшествующие структурным изменениям сосудов признаки атеросклероза ассоциируются с дисфункцией эндотелия. Функциональное состояние эндотелия можно оценить путем измерения поток-зависимой вазодилатации просвета плечевой артерии (ПЗВД ПА) при восстановлении кровотока в артерии после ее кратковременного пережатия. Тест разработан в 1992 г. Celermajer с соавторами [11]. Многочисленные исследования с применением данной методики убедительно продемонстрировали высокую предиктивную ценность результатов оценки ПЗВД плечевых артерий в качестве функционального признака раннего атеросклероза, в том числе и тесную корреляцию с вовлеченностью в атерогенез коронарных сосудов [12]. Системной морфологической особенностью атеросклеротического процесса является увеличение толщины интимо-медиа (ТИМ) слоя артерий эластического типа [13]. Локальные воспалительно-эрозивные повреждения стенки пораженных атеросклеротическим процессом артерий являются причиной формирования бляшек, нестабильность которых собственно и приводит к неблагоприятным клиническим исходам атеросклероза. Количественное значение общей площади атероматозного поражения артериального русла, таким образом, можно использовать в качестве важного оценочного критерия распространенности и тяжести клинического течения атеросклероза, вероятности его неблагоприятных исходов.

Целью исследования являлось изучение ранних признаков атеросклеротического поражения артерий у больных РА, ПсА и РеА во взаимосвязи с активностью воспалительного процесса и клиническими особенностями течения суставной патологии.

Методы

В исследование включено 86 больных, в том числе 45 – страдающих РА, 16 – ПсА, 25 – РеА. Контрольная группа (КГ) сформирована из 20 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Возраст больных РА – 37 лет (32-34). Диагноз устанавливался в соответствии с модифицированными критериями ACR [14]. Среди обследованных 41 (91,1%) женщина и 4 (8,9%) мужчин. Серопозитивный вариант РА выявлен у 34 (75,6%), серонегативный – у 11 (24,4%), системные проявления (ревматоидные узелки, амиотрофия) – у 6 (13,3%), активность воспалительного процесса I степени – у 6 (13,3%), II – у 28 (62,2%), III – у 11 (24,4%) больных. РА с рентгенологически определяемой II стадией поражения суставов установлен у 19 (42,2%), III – у 16 (35,6%), IV – у 10 (22,2%) человек. I степень функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата имели 15 (33,3%), II – 27 (60%), III – 3 (6,7%) больных. Выраженность суставного синдрома оценивалась величиной суставного индекса Ричи. Метотрексат получали 42 (93,3%) человека в дозе от 7,5 до 15 мг в неделю, метилпреднизолон – 9 (20%) в дозе от 2,5 до 6 мг в день. Все систематически принимали НПВП (диклофенак, нимесулид) в обычных дозировках.

Возраст больных ПсА – 39 лет (32-41). Среди обследованных 13 (81,3%) женщин и 3 (18,7%) мужчин. Диагноз ПсА выставлялся в соответствии с критериями CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) [15]. Для оценки особенностей поражения кожного покрова при ПсА использовался индекс площади поражения кожи и тяжести псориазического процесса PASI (Psoriasis Area and Severity Index), который рассчитывается в баллах с учетом площади очагов поражения, степени выраженности инфильтрации, шелушения и окраски элементов псориазических высыпаний. Распространенная форма кожного псориаза выявлена у 2 (12,5%) обследованных. Псориазический полиартрит имел место в 10 (62,5%), олигоартрит – в 6 (37,5), сакроилеит – в 1 (6,3%), спондилит – в 2 (12,5%) случаях. Рентгенологическая I стадия поражения суставов установлена у 1 (6,3%), II – у 11 (68,8%), III – у 4 (25%), функциональная недостаточность опорно-двигательного аппарата I степени – у 11 (68,8%), II – у 5 (31,2%), воспалительная активность I степени у 5 (31,3%), II – у 7 (43,6%), III – у 4 (25%) больных. В качестве

базисного препарата 14 (87,5%) пациентов принимали метотрексат в дозе от 7,5 до 12,5 мг в неделю, 2 (12,5%) – сульфасалазин по 2,0 г ежедневно. НПВП в обычных дозировках принимали все больные из данной группы.

Возраст больных с РеА – 37,5 лет (31-40,5). Группа включала 19 (76%) женщин и 6 (24%) мужчин, страдающих урогенным хламидийным вариантом заболевания. Диагноз РеА устанавливался с использованием предварительных Международных критериев (4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin 1999) [16]. У 12 (48%) больных имел место полиартрит, у 13 (52%) – олигоартрит. Сакроилеит диагностирован в 2 (8%), пяточные шпоры – в 1 (4%) случаях. У 5 (20%) женщин обнаружены эрозии шейки матки, у 6 (24%) – цервицит. Уретрит диагностирован у 4 (16%) пациентов. Внесуставные проявления РеА в виде конъюнктивита имели место у 1 (4%), псориазоформных кожных высыпаний – у 2 (8%) больных. В 9 (36%) случаях установлена воспалительная активность I, у 10 (40%) – II, у 6 (24%) – III степени. Рентгенологически I стадия артрита определена в 9 (36%), II – в 13 (52%), III – в 3 (12%) случаях. Функциональную недостаточность опорно-двигательного аппарата I степени имели 22 (88%), II – 3 (12%) больных. Во всех случаях назначалась противохламидийная антибактериальная терапия. 18 (72%) больным назначался сульфасалазин в дозе 2,0 в день. Все принимали НПВП в обычных дозировках.

С использованием ультразвуковой артроэнтезо-остеоскопии и ЯМР-артроостеографии (программа STIR T2 с подавлением сигнала жировой ткани) у 10 (62,5%) человек с ПсА и у 16 (64%) с РеА установлен активный субэнтезиальный остеоит и параэнтезиальное воспаление мягких тканей в местах инсерций энтезов напряженных сухожилий мышц нижних конечностей.

Уровень СРП определяли иммуноферментным методом с использованием набора Cormay CRP (Польша).

Ультразвуковая двумерная эхография артерий в серой шкале выполнялась с использованием ультразвукового аппарата «Сономед-400С» (Россия) с частотой излучения датчика

6,0-9,0 МГц и точностью измерительной системы 0,1 мм. Сопоставление ТИМ между исследуемыми группами проводилась по результатам ее оценки в сонных артериях. Продольное и поперечные сечения плечевой артерии визуализировали ультразвуковым методом выше плечевого сгиба. Диаметр артерии измеряли в покое, затем в манжетке, наложенной дистальнее места измерения, создавали давление, обеспечивающее полное сжатие просвета сосуда. После быстрого устранения давления в манжетке проводили измерения диаметра сосуда каждые 30 секунд в течение 5 минут.

Во всех случаях обнаружения атеросклеротических бляшек производили вычисление их площади по разработанной нами методике. Для точного вычисления площади отдельной бляшки в артериальном сосуде использовалась формула расчета площади эллипса с дугообразной поверхностью. Так как поперечное сечение сосуда представляет собой окружность, ширина бляшки вычислялась по дуге, ограничивающей сектор, в котором она расположена. Длина дуги рассчитывалась альтернативным методом по соответствующей ей хорде. Таким образом, формула расчета площади имеет вид:

,

где S – площадь, π – число пи, L – длина атеросклеротической бляшки, t – число равных отрезков, на которые делится дуга ABC,

R – радиус сосуда, A – длина хорды AC (рис. 1). Следовательно, при проведении сканирования необходимо измерить следующие параметры: длину атеросклеротической бляшки, диаметр сосуда, длину соответствующей хорды. Математические вычисления проводятся с помощью пакета программы EXCEL.

При множественном очаговом поражении суммарную площадь определяли путем сложения площадей всех атероматозных бляшек.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась программами из пакета STATISTICA 6.0. Использовались методы описательной статистики, включающие оценку медианы (Me), 1-й и 3-й квартили. Результаты представлены в виде $A(B-C)$, где A – медиана, B – 1-ая квартиль, C – 3-ая квартиль. Для оценки достоверности использовался U -критерий Манна-Уитни. Исследование связанных событий выполнялось путем вычисления коэффициента корреляции Спирмена (r). Для всех видов анализа статистически достоверным считали значения вероятности, превышающей 95% ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

По данным сканирования сонных артерий ТИМ в группе больных РА составила 0,8 мм (0,7-0,9), ПсА – 0,75 мм (0,7-0,8), РеА – 0,65 мм (0,6-0,7), в КГ – 0,63 мм (0,6-0,7). Величина этого параметра при РА и ПсА досто-

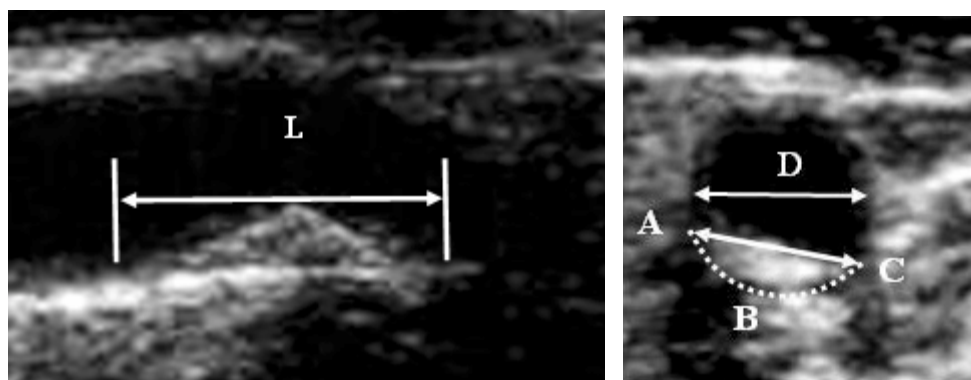


Рис. 1. Определение размеров атероматозной бляшки в сонной артерии ультразвуковым методом.

На продольном (а) и поперечном (б) сечении исследуемой артерии представлена атероматозная бляшка, выступающая в просвет сосуда. L – длина бляшки, ABC – дуга, ограничивающая основание бляшки, AC хорда, соответствующая дуге ABC , D – диаметр сосуда.

верно ($p < 0,05$) превышала значения, полученные у больных РеА и у здоровых лиц из КГ. У 12 (26,6%) больных с РА выявлены изменения геометрии сонных артерий в виде удлинения, S – образной деформации. Аналогичные отклонения обнаружены в 2 (12,6%) случаях ПсА, в 1 (4%) – с РеА, и в 1 (5%) – в КГ. Во всех группах установлено наличие прямой корреляции между ТИМ и возрастом обследованных лиц (РА $r = 0,83$, $p < 0,01$; ПсА $r = 0,9$, $p < 0,01$; РеА $r = 0,64$, $p < 0,01$; КГ $r = 0,45$, $p < 0,05$). Длительное течение суставной патологии со-

проводилось нарастанием ТИМ и при РА ($r = 0,62$, $p < 0,01$) и при ПсА ($r = 0,59$, $p < 0,05$), чего не наблюдалось при РеА ($r = 0,38$, $p > 0,05$).

При сравнении больных РА с системными проявлениями и без таковых обращало на себя внимание достоверное ($p < 0,01$) увеличение ТИМ при клинической манифестации внесуставных проявлений РА (рис. 2.).

Вовлечение в воспалительный процесс большего числа суставов (индекс Ричи) также позитивно коррелировало ($r = 0,6$, $p < 0,01$) с ТИМ (рис. 3).

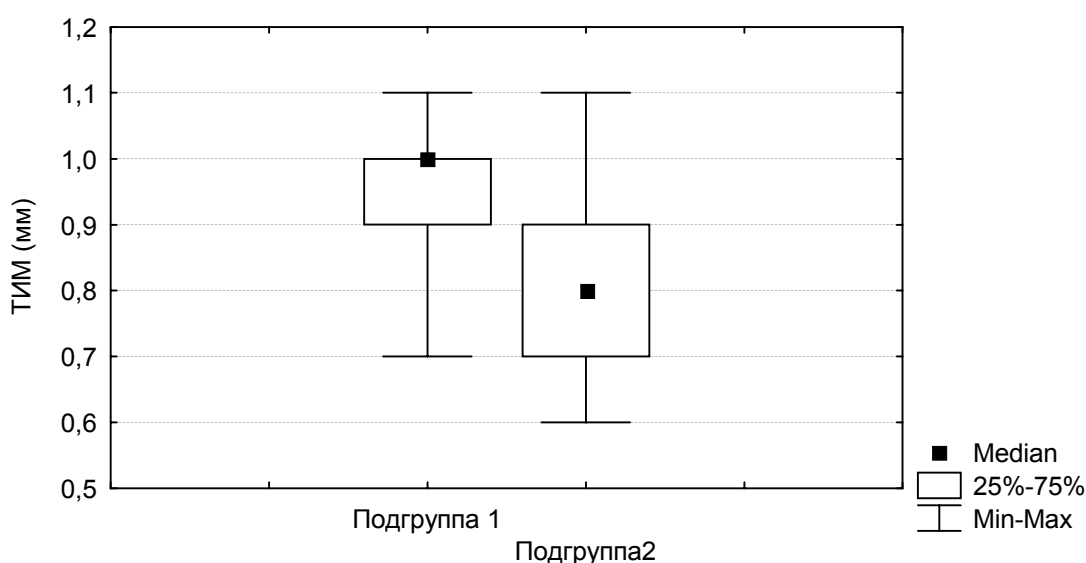


Рис. 2. ТИМ у больных РА с системными проявлениями (подгруппа 1) и без таковых (подгруппа 2).

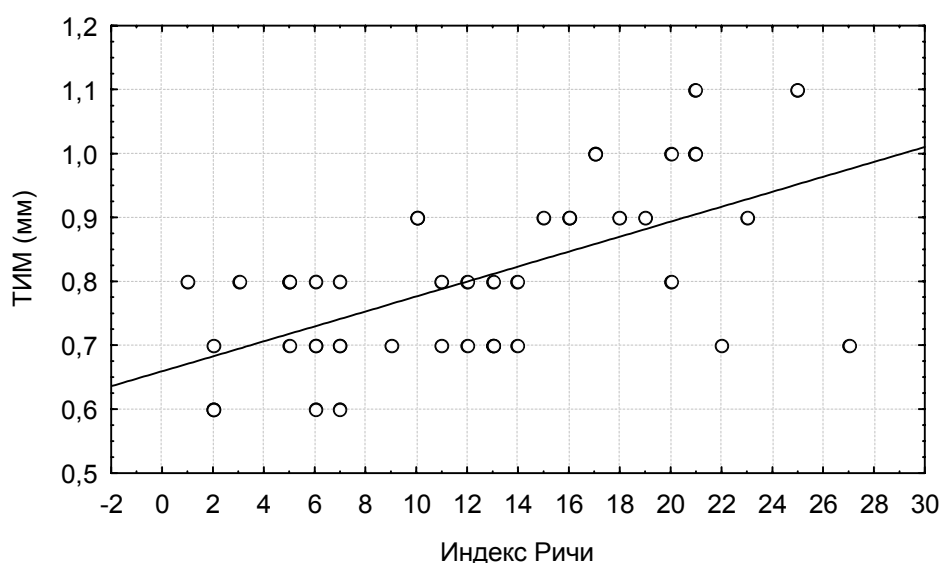


Рис. 3. Взаимосвязь ТИМ с суставным индексом Ричи.

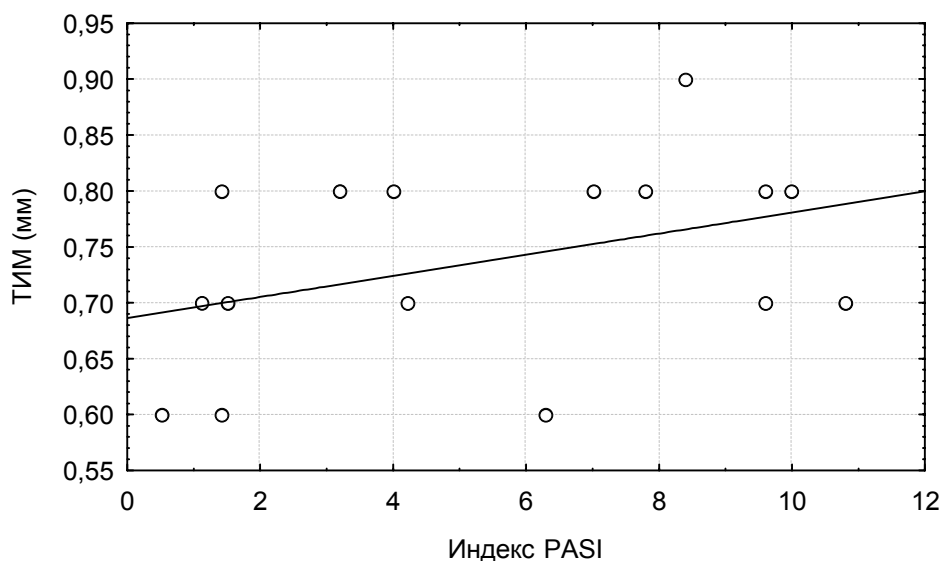


Рис. 4. Взаимосвязь ТИМ с индексом PASI.

В группе больных с ПсА установлено наличие прямой корреляции ($r=0,49$, $p<0,05$) между ТИМ, индексом площади поражения кожи и тяжести псориатического процесса PASI (рис. 4).

У 10 пациентов (22,2%) с РА в исследуемых артериях визуализированы атеросклеротические бляшки. Медиана суммарной площади атероматозного поражения составила 94,3 мм² (84,3-112). Во всех случаях атеросклеротические очаги характеризовались как плоские, гомогенные, не вызывающие гемодинамически значимых стенозов. Больные РА, у которых выявлены атеросклеротические бляшки, относились к более старшей возрастной группе, чем лица без очаговых изменений (45 лет (44-47) и 34 года (30-39) соответственно, $p<0,01$). В этой подгруппе пациенты имели достоверно ($p<0,01$) более продолжительный анамнез РА – 10 лет (9-12), по сравнению с подгруппой без атероматозных бляшек, где длительность суставной патологии составила 5 лет (3-8). Очаговые изменения ассоциировались с достоверно ($p<0,01$) более высокими значениями индекса Ричи – 17 (15-21) против 11 (6-14).

По сравнению с контрольной группой, у которых реакция на гиперемию составила 12,1% (11,5-14,1), у больных РА и ПсА в пробе с реактивной гиперемией такая реакция

оказалась достоверно ($p<0,01$) сниженной – 7,8% (7,4-11) и 8,3% (6,8-11,1) соответственно. Результаты, полученные в группе РеА, достоверно ($p>0,05$) не отличались от контрольных (11,4% (10,55-12,6)). Оценка взаимосвязи ТИМ и ПЗВД в группах РА и ПсА показала наличие обратной взаимосвязи между этими показателями ($r=-0,75$, $p<0,01$ и $r=-0,55$, $p<0,05$ соответственно). При сопоставлении степени изменения ПЗВД с возрастом больных РА и ПсА была получена обратная корреляционная зависимость (РА $r=-0,5$, $p<0,01$; ПсА $r=-0,54$, $p<0,05$). Длительное течение РА так же приводила к снижению ПЗВД ПА ($r=-0,75$, $p<0,01$). Установлена обратная зависимость между значением ПЗВД и выраженностью суставного синдрома при РА ($r=-0,46$, $p<0,01$). Взаимосвязи индекса PASI и изменениями ПЗВД у больных ПсА не выявлено ($r=-0,43$, $p>0,05$).

У всех больных с РА, ПсА и РеА выявлены более высокие уровни СРП по сравнению со здоровыми лицами ($p<0,01$), (рис. 5).

Установлено наличие прямой корреляционной зависимости между ТИМ и уровнем СРП как у больных РА ($r=0,82$, $p<0,01$) так и ПсА ($r=0,51$, $p<0,05$). В группе контроля и при РеА такой взаимосвязи не установлено ($r=0,33$, $p>0,05$ и $r=0,2$, $p>0,05$ соответственно). Высокие уровни СРП при РА ассоциировались

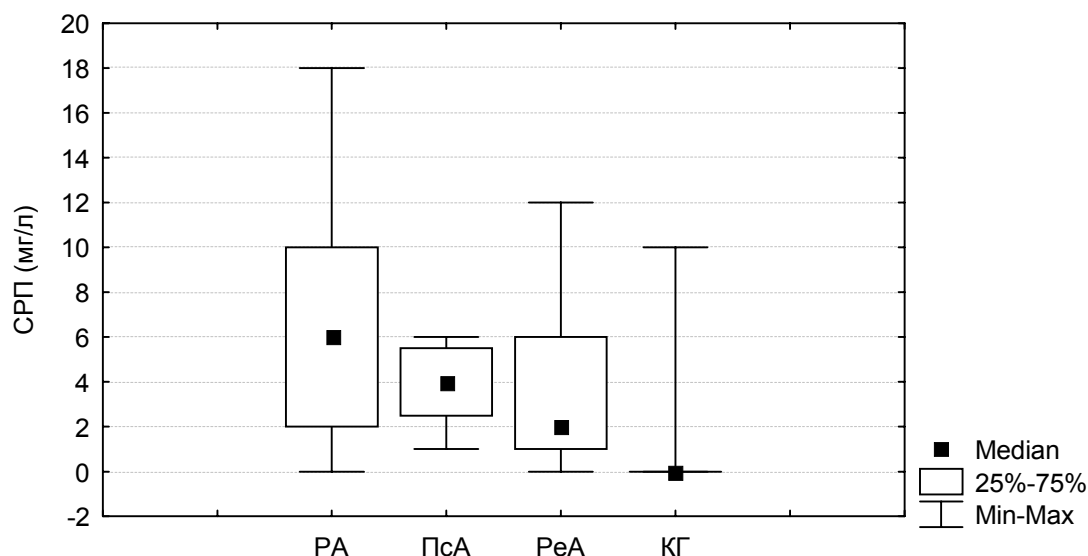


Рис. 5. Уровни СРП у больных РА, ПсА, РеА и в контрольной (КГ) группе.

со снижением ПЗВД ПА ($r=-0,51$, $p<0,01$). У остальных обследованных аналогичной зависимости не выявлено (ПсА $r=-0,06$, $p>0,05$; РеА $r=-0,4$, $p>0,05$; КГ $r=-0,21$, $p>0,05$).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии существенных отличий атерогенного влияния различных воспалительных заболеваний суставов. Только для РА и ПсА, но не для РеА, оказались типичными ранние изменения стенки артериальных сосудов атеросклеротического характера, проявляющиеся снижением ПЗВД плечевой артерии и увеличением ТИМ сонных артерий. Наиболее выраженные атерогенные изменения артерий ассоциировались с РА. Кроме того, для РА оказалось типичным наиболее массивное поражение артерий атеросклеротическими бляшками. Очевидная ассоциация РА и атеросклероза позволяет отнести атероматозные сдвиги к одному из типичных системных проявлений этого заболевания, тесно ассоциированному с другими системными сдвигами, высокой активностью воспалительного фактора, распространенностью суставных поражений (индекс Ричи). По сравнению с РА, атероматозные изменения сосудов при ПсА выражены в меньшей степени, однако существенно отличаются от данных, полученных у больных РеА и в КГ. Большая распространенность псориа-

тического поражения кожи, высокая активность воспалительного процесса оказались связанными с более выраженными атерогенными изменениями артерий. У всех обследованных больных выявлены достоверно более высокие уровни СРП по сравнению со здоровыми лицами. При РА и ПсА уровень СРП коррелировал с ТИМ, а при РА также и с изменениями ПЗВД. По данным других авторов, СРП и СОЭ наиболее тесно сцеплены с таким показателем атерогенеза, как ТИМ [17]. В то же время СРП является важным предиктором высокой вероятности неблагоприятных осложнений атеросклероза, в том числе и у лиц, не страдающих суставной патологией [18]. Высокие уровни данного маркера воспаления у пациентов с РА и ПсА, особенно в случаях распространенного бляшечного атеросклероза артерий, по-видимому, следует учитывать в клинической картине заболевания не только как показатель активности суставного воспаления, системной воспалительной реакции, но также и как один из факторов прогрессирования атеросклероза.

Заключение

1. У больных РА и ПсА присутствуют ранние признаки системного и очагового атеросклероза в виде увеличения ТИМ сонных арте-

рий, снижения ПЗВД плечевой артерии, а при РА и в форме атеросклеротических бляшек.

2. Выраженность субклинического атеросклероза при РА и ПсА, проявляющегося увеличением ТИМ, ассоциируется с возрастом, длительностью анамнеза заболевания, уровнем СРП, наличием системных проявлений, индексом Ричи при РА и индексом PASI при ПсА.

3. РА отличается от ПсА более выраженным нарастанием ТИМ и наличием очагового поражения артериальных сосудов атеросклеротическими бляшками.

4. Отсутствие признаков преждевременного развития атеросклероза при РеА возможно считать одним из критериев дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний суставов в пользу РеА в сложных клинических обстоятельствах.

Литература

1. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis / F. Wolfe [et al.] // J. Rheumatol. – 2003. – Vol. 30. – P. 36-40.
2. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by classical risk factors / I. del Rincon [et al.] // Arthritis Rheum. – 2001. – Vol. 44. – P. 2737-2745.
3. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Women Diagnosed With Rheumatoid Arthritis / H. Daniel [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1303.
4. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity / G. Vaudo [et al.] // An. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 63. – P. 31-35.
5. Accelerated Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis / Z. Szekanecz [et al.] // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2007. – Vol. 1108. – P. 349-358.
6. Did mortality rate improve in psoriatic arthritis patients in the last decade? / Y. Ali [et al.] // Arthr. Reum. – 2007. – Vol. 54. – P. 719.
7. Adiposity, smoking and the risk of psoriasis in women and implication on psoriatic arthritis – nurses health study II / R. Setty [et al.] // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 56. – P. 799.
8. Association between psoriasis, diabetes mellitus and atherosclerosis. A case control study / J. Sapiro [et al.] // 1st World Psoriasis and psoriatic arthritis conference 2006, Abstract. – Stockholm, 2006. – Vol. 53. – P. 26.
9. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease / L. Mallbris [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2006. – Vol. 54. – P. 614-621.
10. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis / D. Gladman [et al.] // An. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68. – P. 1131-1135.
11. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. Celermajer [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111-1115.
12. Peripheral vascular endothelial function testing for the diagnosis of coronary artery disease / Z. Jambrik [et al.] // American Heart Journal. – 2004. – Vol. 148. – P. 684-689.
13. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults. The cardiovascular risk in young Finns study / M. Juonala [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 2918-2923.
14. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis / F. Arnett [et al.] // Arthritis Rheum. – 1988. – P. 315-324.
15. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study / W. Taylor [et al.] // Arthr. Rheum. – 2006. – Vol. 54. – P. 2665-2673.
16. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3–6, 1999 / J. Braun [et al.] // J. Rheumatol. – 2000. – P. 2185-2192.
17. Association of C-Reactive Protein With Carotid Atherosclerosis in Men and Women: The Framingham Heart Study / T. Wang [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2002. – Vol. 22. – P. 1662-1667.
18. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study / N. Rost [et al.] // Stroke. – 2001. – Vol. 32. – P. 2575-2579.

Поступила 26.11.2009 г.

Принята в печать 04.03.2010 г.

ТРАНСФОРМИРУЮЩИЙ ФАКТОР РОСТА β ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

ПОПЛАВЕЦ Е.В.*, НЕМЦОВ Л.М.**

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра военной подготовки и экстремальной медицины*,
кафедра пропедевтики внутренних болезней ***

Резюме. Протеины группы TGF- β (трансформирующий фактор роста бета) представляют собой многофункциональные цитокины, участвующие в регуляции клеточного роста, экстрацеллюлярного матрикса, иммунных и воспалительных реакций в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Снижение сигнальной регуляции TGF- β 1 является одним из определяющих компонентов ответа организма на инфекцию *Helicobacter pylori*. TGF- β действует как мощный противораковый фактор, который препятствует неконтролируемой пролиферации клеток. Однако дефекты TGF- β -регулируемого апоптоза способствуют канцерогенезу. Уровни TGF- β в сыворотке крови могут применяться как диагностические и прогностические маркеры некоторых болезней ЖКТ. Перспективно применение цитокинов группы TGF- β и их антагонистов для лечения язв и воспалительных заболеваний ЖКТ и стимуляции иммунной реакции против метастазов.

Ключевые слова: трансформирующий фактор роста β , желудочно-кишечный тракт, диагностика, лечение.

Abstract. Proteins of TGF- β (transforming beta growth factor) group are multifunctional cytokines participating in regulation of cellular growth, extracellular matrix, immune and inflammatory reactions in the gastrointestinal tract (GIT). Diminished TGF- β 1 regulation is one of the determinative components of the body's response to *Helicobacter pylori* infection. TGF- β acts as a potent anticancer factor that prevents uncontrolled cellular proliferation. However, defects of TGF- β -regulated apoptosis promote carcinogenesis. Blood serum TGF- β levels may be used as diagnostic and prognostic markers of some gastrointestinal diseases. Application of TGF- β group cytokines and their antagonists is promising for the treatment of ulcers and inflammatory gastrointestinal tract diseases as well as stimulation of immune reaction against metastasis.

Нормальный гомеостаз в человеческих тканях требует сложно сбалансированного взаимодействия между клетками и экстрацеллюлярным матриксом. В результате нарушения баланса между клетками и экстрацеллюлярным матриксом может возникнуть заболевание. Это убедительно доказано

при взаимосвязях, опосредованных через цитокин трансформирующий фактор роста β (TGF- β , transforming growth factor beta) [1]. Протеины группы TGF- β — полифункциональные цитокины, участвующие в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза, а также ряда метаболических реакций в различных клетках-мишенях. В сущности, каждая клетка организма, включая эпителиальные, эндотелиальные, нервные и соединительно-тканые клетки, продуцирует TGF- β и рецепторы к нему. Полагают, что

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

TGF- β является цитокином системного действия, поскольку он и его специфические рецепторы выявлены практически во всех типах клеток [2,3].

Цель обзора – систематизировать и обобщить научные представления о значимости трансформирующего фактора роста β при патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В нашем обзоре главное внимание будет уделено форме TGF- β 1, что обусловлено не только более полной изученностью ее функций, но и значительно большей распространенностью этой формы в организме.

Общая характеристика TGF- β и его рецепторов

TGF- β – это полипептид с молекулярной массой 25 кД [2,4,5]. TGF- β является членом суперсемейства димерных полипептидных факторов роста. Главным критерием, позволяющим объединить все эти полипептиды в общее семейство, послужило сохранение в их структуре семи чрезвычайно консервативных аминокислотных остатков цистеина [5,6].

У человека известны 3 изоформы TGF- β : TGF- β 1, TGF- β 2, и TGF- β 3. Каждая изоформа кодируется определенным геном и представлена как тканево-специфическая и эволюционно-регуляторная разновидность. Экспрессия TGF- β 1 информационной РНК (TGF- β 1 mRNA) обнаружена в клетках эндотелия, гематопозитической и соединительной ткани; TGF- β 2 mRNA – в эпителиальных и нервных клетках; и TGF- β 3 mRNA – преимущественно в эндотелиальных клетках. Во время роста, TGF- β 1 и TGF- β 3 рано представлены в структурах, подвергающихся морфогенезу, а TGF- β 2 проявляется позже в зрелом и дифференцирующемся эпителии [1].

TGF- β секретируется в латентной форме и активируется только при физиологической необходимости [5, 7, 8]. Изоформы TGF- β секретируются как латентные молекулы-предшественники, содержащие скрытый ассоциированный пептид (latency-associated peptide, LAP), который в дальнейшем образует комплекс с латентным TGF β -связывающим протеином (latent transforming growth factor - binding

protein 1, LTBP-1). Этот комплекс требует активации через удаление LAP и LTBP-1, что позволяет TGF β протеину связаться с рецепторами [9].

Активность TGF- β регулируется путем преобразования малого скрытого TGF- β -комплекса в активную клеточную молекулу – TGF- β . Этот процесс опосредуется через фибриллин-1 и белок, связывающий скрытый TGF- β . Малый скрытый TGF- β -комплекс (small latent complex, SLC) состоит из TGF- β -пропептида (LAP) и TGF- β . LTBP-1 связывает малый скрытый TGF- β -комплекс (SLC), образуя большой скрытый (неактивный) комплекс (large latent complex, LLC). Большие скрытые комплексы (LLC) секретируются во внеклеточную среду, где связывают фибриллин в микрофибриллы [10].

В качестве альтернативы малые скрытые TGF- β комплексы (SLC) могут непосредственно (без участия LTBP) связывать фибриллин, включаясь в структуры внеклеточной матрицы. Последнее обстоятельство делает скрытые малые комплексы (SLC), прикрепленные к микрофибриллам, менее устойчивыми к воздействию многих активаторов (протеазы, интегрины, плазмин, катепсин, тромбин, изменения pH и прочие) [6], и объясняет избыточное высвобождение TGF- β [9, 11].

В основном активация TGF- β связана с повреждением экстрацеллюлярного матрикса. После активации некоторые протеины (внеклеточные, трансмембранные или связанные с мембраной, могут связываться и модифицировать активность TGF- β , например, фибронектин может усиливать активность TGF- β , в то же время декорин и бигликан могут ингибировать активность TGF- β [2].

Главную роль в связывании TGF- β клетками-мишенями и передаче его внутриклеточных регуляторных сигналов играют три типа мембранных рецепторов: обязательные (I и II) и вспомогательный (III). Молекулы рецепторов TGF- β типов I и II проявляют активность серин/треонин-специфической протеинкиназы, в то время как рецептор III типа не обладает энзиматической активностью. Считается, что благодаря своей димерной структуре TGF- β одновременно взаимо-

действует с обоими (I и II) типами специфических рецепторов, тогда как рецептор III типа стерически способствует этому процессу. Главная функция рецептора II типа заключается в активации рецептора I типа, который и осуществляет передачу внутриклеточных регуляторных сигналов, катализируя фосфорилирование специальных Smad-белков – посредников действия TGF- β в клетках-мишенях. Затем сформированный в результате Smad-комплекс поступает в ядро, где взаимодействует специфическим для клетки способом с различными транскрипционными факторами, регулирующими транскрипцию многих генов [5,12]. TGF- β 1 является причиной активации генов, вовлеченных в организацию цитоскелета, формирование и ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, метаболизм протеинов, сигнальную систему клетки, пролиферацию и генную транскрипцию [3, 13].

Хотя TGF- β 1 был первично установлен как индуктор роста фибробластов, он в настоящее время признан многофункциональным фактором клеточного роста. TGF- β 1 ингибирует рост клеток путем остановки клеточного цикла на G1 фазе. TGF- β 1 также индуцирует апоптоз в различных типах клеток [8].

TGF- β функционирует в качестве мощного супрессора клеточной пролиферации и в определенных типах клеток индуцирует либо подавляет апоптоз. Взаимодействие и баланс между различными стимулами обеспечивает основу про- или антиапоптотического результата действия TGF- β . Вовлечение TGF- β 1 в механизм оксидативного стресса, необходимый для удаления продуктов апоптоза, представляет собой дальнейшее подтверждение его интеграции в метаболические цепи апоптоза [14].

TGF- β 1 является основным пептидным фактором роста, регулирующим продукцию и деградацию соединительной ткани через экспрессию матричных РНК, контролирующих синтез коллагена и металлопротеиназ. TGF- β 1 играет важную роль в заживлении ран, репарации и рубцевании как ключевой регулятор продукции и ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса посредством воздей-

ствия на мезенхимальные клетки. TGF- β 1 вызывает миграцию нейтрофилов, макрофагов и фибробластов к повреждению и продукцию ими коллагена и фибронектина. Аномальная экспрессия TGF- β 1 ассоциируется с болезнями, при которых имеют место процессы фиброза и рубцевания [1,2]. TGF- β стимулирует ангиогенез, его уровень в плазме крови положительно коррелирует с васкуляризацией опухоли [1, 2, 7].

При действии TGF- β на иммунную систему преобладают ингибирующие эффекты. Фактор подавляет гемопоэз, синтез воспалительных цитокинов, ответ лимфоцитов на IL (интерлейкин)-2,-4 и -7, формирование цитотоксических NK- и Т-клеток. TGF- β участвует в механизмах иммунной супрессии, инициируемой Foxp3+ регуляторными Т-лимфоцитами. Foxp3+ (forkhead box P3 – ген, вовлеченный в систему иммунного ответа) является представителем семейства факторов транскрипции, влияющих на развитие Т-регуляторных лимфоцитов (Tregs). TGF- β совместно с IL-2 выступает индуктором Foxp3+ Treg-лимфоцитов из наивных клеток-предшественников [15,16].

TGF- β 1 является «противовоспалительным» фактором роста который препятствует IL-1 и TNF- α модулированным процессам, таким, как хоминг (homing, стремление клеток к родному микроокружению), клеточная адгезия, хемотаксис. TGF- β 1 играет опорную роль в модулировании воспалительных реакций путем ингибирования пролиферации В- и Т-лимфоцитов и подавления активности макрофагов и естественных киллеров. TGF- β 1 действует как хемоаттрактант и активатор функции моноцитов и регулирует продукцию цитокинов различными типами клеток [17]. Выключение гена TGF- β приводит к развитию фатальной генерализованной воспалительной патологии, в основе которой лежит аутоиммунный процесс. Таким образом, он является элементом обратной регуляции иммунного ответа и, прежде всего, воспалительной реакции. В то же время, TGF- β важен и для развития гуморального ответа: он переключает биосинтез иммуноглобулинов на IgA-изотип [3].

TGF- β при заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки

По данным иммуногистохимического анализа образцов нормальной ткани желудка установлено, что TGF- β 1 локализован преимущественно в париетальных клетках, а также и в некоторых поверхностных слизистых клетках. TGF- β 2 был представлен исключительно в главных клетках, а TGF- β 3 был представлен в париетальных клетках, главных и слизистых клетках [18]. По другим данным [17], в нормальной ткани желудка иммунореактивный TGF- β 1 преимущественно локализован в эпителиальных клетках ниже пролиферативной зоны желудочных желез.

TGF- β 1 играет роль в регуляции клеточного роста в физиологических условиях, в частности в пролиферации клеток ямочного эпителия слизистой желудка. Функция TGF- β , в противоположность к другим факторам роста – EGF (эпителиальному фактору роста) и TGF- α , состоит в остановке пролиферации эпителиальных клеток за исключением крипт и желез. TGF- β является также стимулятором клеточной миграции. При этом стимуляция миграции клеток TGF- α и EGF зависит от выработки TGF- β [8,19].

TGF- β -регулируемый апоптоз-стимулирующий биомеханизм, опосредованный через последовательную активацию протеинов (Smad, Bim) и каспазы-9, вносит вклад в физиологическое обновление клеток желудка. Любые дефекты в этой метаболической цепи эпителиальной клеточной смерти могут быть фактором, способствующим развитию заболевания желудка [20].

Иммуногистохимические данные подтверждают, что инфекция *Helicobacter pylori* (НР) непосредственно подавляет экспрессию TGF- β 1 в эпителиальных клетках желудка, и эта потеря TGF- β 1 является характерной патологической чертой инфекции НР. При НР-ассоциированном гастрите обнаружено значительное снижение содержания TGF- β 1 в ткани желудка, по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с гастритом, неассоциированным с НР [17]. При НР-ассоциированной дуоденальной язве также определен низ-

кий иммунореактивный уровень TGF- β 1 в железах слизистой желудка. Только инфильтративные воспалительные клетки и лимфоидные фолликулы, сформировавшиеся в ответ на инфекцию НР, содержат иммунореактивный TGF- β 1. Уровень экспрессии TGF- β 1 у тех же самых пациентов после эрадикации НР был значительно выше в поверхностных эпителиальных клетках, клетках слизистой желез и в сохраняющихся воспалительных клетках. Напротив, у больных без инфекции НР при НПВС-гастропатии обнаружен рост иммунореактивного TGF- β 1 в поверхностных и глубоких железах слизистой желудка [19]. Th2 (Т-хелперы 2-го типа)-зависимый иммунный ответ и TGF- β в желудочной микросреде могут быть вовлечены в ингибиторные эффекты инфекции НР относительно развития аутоиммунного гастрита, при котором Th1-тип реакций играет значительную роль [17].

Мутации генов рецепторов TGF- β являются одними из причин возникновения ангиодисплазий желудочно-кишечного тракта. Наследственные геморрагические телеангиоэктазии (болезнь Рандю-Вебера-Ослера) – аутосомное доминантное заболевание, при котором первичный дефект – сосудистая дисплазия, имеющая следствием телеангиоэктазии и артериовенозные анастомозы, которые клинически могут проявляться желудочно-кишечными кровотечениями. Генетические исследования идентифицировали мутации генов двух рецепторов TGF- β : эндоглина и ALK-1 (представитель семейства рецепторов TGF- β I типа) как ответственных за наследственные геморрагические телеангиоэктазии 1 и 2 типа соответственно [1]. Эндоглин и ALK-1 представлены специфически на эндотелиальных клетках, продукция эндоглина увеличивается в пролиферирующем эндотелии. Эти два рецептора обладают сходной аффинностью и специфичностью к TGF- β (преимущественно для TGF- β 1 и TGF- β 3) [7].

TGF- β при воспалительных заболеваниях кишечника

При воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), TGF- β 1 продуцируется и

секретируется из клеток в *lamina propria* и в эпителии тонкого и толстого кишечника. TGF- β 1 контролирует пролиферацию интактных эпителиальных клеток, играет роль в заживлении повреждений и усиливает фиброгенез во время воспаления. TGF- β 1 стимулирует выработку внеклеточного матрикса кишечными клетками и фибробластами, а также фибробластопосредованное сокращение коллагенового матрикса [21]. TGF- β 1 вовлечен в формирование стриктур и мышечной гипертрофии, развивающейся в некоторых случаях как осложнение ВЗК. Кроме того, TGF- β 1 подавляет воспаление в кишечнике посредством индукции циклооксигеназы-2 и постепенно увеличивает продукцию простагландинов [22].

Установлено, что субпопуляция периферических CD4⁺ клеток и TGF- β являются решающими компонентами естественного иммунорегуляторного механизма, который предупреждает развитие патологических Th1-реакций в кишечнике. Smad3 является ключевым медиатором противовоспалительной и иммуносупрессивной активности TGF- β в толстом кишечнике [22].

Экспрессия TGF- β 1 при ВЗК, как при болезни Крона (БК), так и при неспецифическом язвенном колите (НЯК), зависит от наличия и локализации воспаления более чем от типа воспалительного заболевания кишечника [21]. По другим данным [23], продукция TGF- β 1 мононуклеарами и Т-клетками *lamina propria*, изолированными из образцов ткани, контрастно различается у больных с БК и НЯК, возможно как следствие различной поляризации Т-хелперов. Активация цитокинов при НЯК и БК проходит через различные каскады, и влияние их на продукцию TGF- β 1 различно. Установлено, что БК является Th1-ориентированным воспалением, при котором имеет место сверхпродукция таких цитокинов, как IL-12, интерферон- γ (IFN- γ). При БК эндогенные механизмы заживления, опосредованные TGF- β 1, подавлены вследствие экспрессии Smad7 воспалительными клетками слизистой кишечника, эндогенного внутриклеточного ингибитора сигналов TGF- β 1 [22,24]. При НЯК отмечается подъем продукции Th2-цитокина IL-5 и нормальный уро-

вень IFN- γ . Присутствие установленного Th1 ответа при БК может предупредить *in vivo* экспансию TGF- β 1-продуцирующих клеток. С другой стороны, присутствие цитокинов Th2 типа при НЯК может способствовать продуцированию TGF- β 1 [22,25].

Абсолютный дефект продукции TGF- β при БК и неспособность TGF- β , несмотря на его увеличенный уровень, противостоять воспалению при НЯК, могут вносить вклад в сохранение воспаления при обоих заболеваниях [24].

TGF- β при канцерогенезе ЖКТ

В нормальных клетках сигналы TGF- β останавливают клеточный цикл на фазе G1 и, таким образом, подавляют пролиферацию, стимулируют дифференцировку клеток и способствуют апоптозу. Во время трансформации клетки в раковую различные компоненты сигнальной цепи TGF- β мутируют, делая клетку резистентной к эффектам TGF- β [1, 20]. Приобретение устойчивости к сигналам TGF- β является критическим шагом для канцерогенеза во многих органах. Патологическая экспрессия TGF- β рецепторов и неактивные мутации семейства Smad генов часто обнаруживают при раке желудка у человека. Дефектная TGF- β -сигнализация вследствие мутационной инактивации рецепторов 2 типа TGF- β часто встречается при раке толстой кишки у человека [20].

TGF- β -резистентные раковые клетки, пролиферация которых нерегулируема, затем увеличивают собственную продукцию TGF- β . Возросшая продукция TGF- β усиливает инвазивные свойства раковых клеток посредством увеличения их протеолитической активности и стимуляции их связывания с молекулами клеточной адгезии. Избыточная продукция TGF- β воздействует также на окружающие клетки стромы, вызывает иммуносупрессию и стимулирует ангиогенез, что в свою очередь повышает инвазивность опухоли [1, 20]. Повышенная экспрессия TGF- β 1 ассоциирована с прогрессирующей аденокарциномой пищевода и оказывает негативное влияние на выживание [26]. Избыточная экспрес-

сия всех трех изоформ TGF- β обнаружена в клетках рака желудка человека *in vivo* [18].

TGF- β сигнализация предупреждает выделение IL-6 из Th1-клеток в поздние стадии рака толстой кишки, таким образом регулируя опухолевый рост. Вопреки его выраженной противовоспалительной активности и подавлению роста ранних опухолевых клеток, TGF- β может также усиливать прогрессирование опухоли. Карциномы часто секретируют избыточно TGF- β и реагируют на это усилением эпителиально-мезенхимальной трансформации (epithelial to mesenchymal transition, EMT), тканевой инвазией и метастазированием. TGF- β 1 и EGF играют комплексную роль в модулировании протеолитических и трансформационных явлений, таких, как EMT, что может способствовать прогрессии человеческих предраковых эпителиальных клеток к более инвазивному фенотипу [27]. В итоге, сложная роль TGF- β в канцерогенезе может быть зависимой от стадии и типа раковых клеток.

Таким образом, TGF- β является мощным противораковым фактором, который препятствует неконтролируемой пролиферации эпителиальных и эндотелиальных клеток. Канцерогенез, как правило, вызывает абберации TGF- β сигналов, что порождает устойчивость к цитостатической активности TGF- β , таким образом, усиливая развитие и прогрессирование злокачественных опухолей у человека. Двойственная природа TGF- β во время канцерогенеза известна как «TGF- β Paradox», который остается наиболее критическим и загадочным вопросом, касающимся патофизиологической роли этого многофункционального цитокина [26].

Диагностическая и прогностическая значимость TGF- β при заболеваниях ЖКТ

Уровни TGF- β в сыворотке и информационной TGF- β mRNA в тканях могут быть измерены и применены как диагностические и прогностические маркеры болезней человека. Высокие уровни информационной TGF- β 1 mRNA в ткани ассоциируется со снижением выживаемости у больных раком желудка. Вы-

сокие уровни сывороточного TGF- β 1 обнаружены у больных с колоректальным раком [1].

Новым, но в настоящее время еще дискуссионным, аспектом фиброгенеза и канцерогенеза считается эпителиально-мезенхимальная трансформация (EMT). EMT регулируется балансом TGF- β (про-EMT) и его антагониста BMP-7 (bone morphogenetic protein-7). Таким образом, определение содержания в сыворотке TGF- β во взаимосвязи с BMP-7 позволяет оценить скорость EMT и, следовательно, активность канцерогенеза и фиброгенеза [27].

Уровни TGF- β 1 в плазме крови возрастают параллельно росту секреции цитокина во время воспаления. При ВЗК уровень TGF- β 1 в плазме может быть использован как маркер дифференциального диагноза пациентов с активным язвенным колитом и ремиссией язвенного колита. У больных с болезнью Крона, как в активной стадии, так и при ремиссии, не было обнаружено статистически значимых различий уровней TGF- β 1 в плазме [22, 23]. По другим данным [28], уровень содержания в плазме TGF- β 1 не имеет значения при оценке активности заболевания и тяжести воспаления у больных с ВЗК.

Определение уровня сывороточного TGF- β 1 может найти применение для оценки эффективности противовоспалительного лечения неспецифического язвенного колита. Установлено, что вариабельность уровня сывороточного TGF- β 1 в первую неделю лечения у больных НЯК связана с ответом на лечение. Увеличение уровня TGF- β 1 в сыворотке крови у больных НЯК происходит в ответ на успешное противовоспалительное лечение вне зависимости от характера терапии [25].

Перспективы применения TGF- β для лечения заболеваний ЖКТ

Протеины группы TGF- β и их антагонисты могут быть полезными для лечения язв с замедленной репарацией, воспаления слизистой оболочки и аутоиммунных заболеваний ЖКТ. При канцерогенезе блокирование TGF- β активности может быть ценным при стимуляции иммунной реакции против метастазов [29].

В исследовании на экспериментальных животных (крысах) применение антител, нейтрализующих TGF- β 1, привело к значительному ускорению заживления язв желудка, уменьшению количества макрофагов и гранулоцитов в слизистой, восстановлению межклеточного матрикса. Избыточное рубцевание язв желудка было замечено в группе животных, пролеченных инъекциями собственно TGF- β 1 [2]. В другом экспериментальном исследовании на крысах установлено, что TGF- β 1 оказывает умеренное гастропротективное действие и, хотя не в состоянии существенно усилить эффект сукральфата, однако играет существенную роль в заживлении язв желудка [19]. Кроме того, TGF- β 3 предотвращает химиотерапевтические и радиационно-индуцированное воспаление слизистой оболочки и стромы органов [30].

Успех иммуносупрессантов, таких, как азатиоприн, преднизолон и циклоспорин, в лечении аутоиммунных заболеваний отчасти обязан способности этих лекарств подавлять секрецию TGF- β , что подтверждается снижением сывороточных уровней TGF- β [29]. Защитные эффекты ретиноидов против рака TGF- β сопровождаются увеличением уровней TGF- β в сыворотке [1].

Попытки блокировать эффекты избыточной активности TGF- β связывают с использованием нейтрализующих TGF- β антител и естественных ингибиторов TGF- β (например, декорин), которые подавляют связывание TGF- β с рецепторами, терапия ингибиторами Smad блокирует сигнальную метаболическую цепь TGF- β [15, 16]. Стратегия лечения ингибирования TGF- β с системным применением ингибиторов и повсеместная всеобщая редукция активности TGF- β способна привести к наиболее вероятным тяжелым побочным эффектам, таким, как развитие и прогрессирование опухолей, аутоиммунные и дегенеративные болезни. Поэтому может быть полезным терапевтическое применение рекомбинантного человеческого BMP-7 или его функционально активных фрагментов, вследствие антагонизма BMP-7 и TGF- β [31].

Поликлональные TGF- β -индуцированные Tregs могут быть использованы для лече-

ния аутоиммунных заболеваний. Активированные Tregs в сочетании с наивными Т-лимфоцитами генерируют *de novo* функциональные в полном объеме FOXP3+Т-клетки как контактно независимым, так и TGF- β -зависимым механизмом. Продукция функционально активных FOXP3+Т-клеток может отражать способность Treg формировать толерантность к инфекционным факторам, увеличивать свою численность и специфичность [15,16].

Заключение

Анализ литературы убедительно свидетельствует, что цитокины группы TGF- β в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) выполняют функции регуляторов клеточного роста и дифференцировки, метаболизма протеинов экстрацеллюлярного матрикса, иммунологического гомеостаза и воспалительных реакций. Характерной особенностью ответа организма на исход инфекции *Helicobacter pylori* является снижение регуляции TGF- β 1. TGF- β представляет собой мощный противораковый фактор, который препятствует неконтролируемой пролиферации эпителиальных и эндотелиальных клеток. В то же время, дефекты TGF- β -регулируемого апоптоз-стимулирующего биомеханизма способствуют канцерогенезу. Установлена диагностическая и прогностическая значимость содержания TGF- β в сыворотке крови при некоторых заболеваниях ЖКТ. Протеины группы TGF- β и их антагонисты могут найти применение для лечения язв с замедленной репарацией, воспалительных и аутоиммунных заболеваний ЖКТ. При канцерогенезе перспективно блокирование TGF- β активности для стимуляции иммунной реакции против метастазов.

Литература

1. Role of Transforming Growth Factor β in Human Disease / G.C. Blobe [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 1350-1358.
2. Klass, B.R. Transforming growth factor β 1 signalling, wound healing and repair: a multifunctional cytokine with clinical implications for wound repair, a delicate balance / B.R. Klass, A.O. Grobbelaar, K.J. Rolfe // Postgraduate Medical Journal. – 2009. – Vol. 85. – P. 9-14.

3. Harradine, K.A. Mutations of TGF- β signaling molecules in human disease / K.A. Harradine, R.J. Akhurst // *Annals of medicine*. – 2006. – Vol.38, № 6. – P. 403-414.
4. Piek, E. Specificity, diversity, and regulation in TGF- β superfamily signaling / E. Piek, C.H. Heldin, P. Ten Dijke // *FASEB J.* – 1999. – Vol.13. – P. 2105-2124.
5. Role of TGF- β 1 haplotypes in the occurrence of myocardial infarction in young Italian patients / F. Crobu [et al.] // *BMC Med. Genet.* – 2008. – Vol. 9. – P. 13.
6. Massague, J. TGF- β signal transduction / J. Massague // *J. Annu. Rev. Biochem.* – 1998. – Vol.67. – P. 753-791.
7. ALK-1 modulates TGF β -1 signaling in the regulation of angiogenesis / S.P. Oh [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2000. – Vol.97. – P. 2626-2631.
8. Transforming Growth Factor- β 1 is responsible for maturation-dependent spontaneous apoptosis of cultured gastric pit cells / S. Tsutsumi [et al.] // *Experimental Biology and Medicine*. – 2002. – Vol.227 – P. 402-411.
9. Pyeritz, R. Small molecule for a large disease / R. Pyeritz // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2829-2831.
10. Rifkin, D. Latent transforming growth factor- β (TGF- β) binding proteins: orchestrators of TGF- β availability / D. Rifkin // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280. – P. 7409-7412.
11. Рудой, А.С. TGF-beta-зависимый патогенез синдрома Марфана и родственных наследственных нарушений соединительной ткани / А.С. Рудой // *Артериальная гипертензия*. – 2009. – Т. 15, №2. – С. 223-226.
12. Hypertension-induced end-organ damage a new transgenic approach to an old problem / C. Friedrich [et al.] // *Hypertension*. – 1999. – Vol.33. – P. 212-218.
13. Hierarchical model of gene regulation by transforming growth factor beta / Y.C. [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2003. – Vol.100. – P.10269-10274.
14. Sanchez-Capelo, A. Dual role for TGF-beta1 in apoptosis / A. Sanchez-Capelo // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2005. – Vol.16, №1. – P.15-34.
15. Regulatory T cells and human disease / N. Cools [et al.] // *Clin. Dev. Immunol.* – 2007. – Vol.2007. – P. 891-895.
16. Ивашкин, В.Т. Механизмы иммунной толерантности и патология печени / В.Т. Ивашкин // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2009. – Т.19, № 2. – С. 9-13.
17. Algood, H.M. *Helicobacter pylori* persistence: an overview of interactions between H. pylori and Host Immune Defenses / H.M. Algood, L.C. Timothy // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2006. – Vol.19, №4. – P. 597-613.
18. Differential localization of transforming growth factor- β isoforms in human gastric mucosa and overexpression in gastric carcinoma / M. Naef [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 1997. – Vol.71. – P. 131-137.
19. Mucosal expression and luminal release of epidermal and transforming growth factors in patients with duodenal ulcer before and after eradication of *Helicobacter pylori* / P.C. Konturek [et al.] // *Gut*. – 1997. – Vol.40. – P. 463-469.
20. Transforming growth factor β -dependent sequential activation of Smad, Bim, and Caspase-9 mediates physiological apoptosis in gastric epithelial cells / M. Ohgushi [et al.] // *Mol. Cell Biol.* – 2005. – Vol. 25, № 22. – P. 10017-10028.
21. Protein microarray analysis of disease activity in pediatric inflammatory bowel disease demonstrates elevated serum PLGF, IL-7, TGF- β 1, and IL-12p40 levels in Crohn's disease and ulcerative colitis patients in remission versus active disease / H.A. Kader [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100, №2. – P. 414-423.
22. Plasma transforming growth factor- β 1 level in inflammatory bowel disease / M.Y. Kiliz [et al.] // *The Turkish Journal of Gastroenterology*. – 2009. – Vol.20, №3. – P. 165 – 170
23. Del Zotto, B. TGF-beta1 production in inflammatory bowel disease: differing production patterns in Crohn's disease and ulcerative colitis / B. Del Zotto [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2003. – Vol.134, №1. – P. 120-126.
24. MacDonald, T.T. Immunopathogenesis of Crohn's disease / T.T. MacDonald, A. Di Sabatino, J.N. Gordon // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 2005. – Vol. 29, Suppl. 4. – P. 118-124.
25. Serum transforming growth factor-beta1 levels increase in response to successful anti-inflammatory therapy in ulcerative colitis / A. Sambuelli [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2000. – Vol.14, № 11. – P.1443-1449.
26. Tian M. The TGF- β Paradox in Human Cancer: An Update / M. Tian, W.P. Schieman // *Future Oncol.* – 2009. – Vol. 5, №2. – P. 259-271.
27. Wilkins-Port, C.E. Regulation of extracellular matrix remodeling following transforming growth factor-beta1/epidermal growth factor-stimulated epithelial-mesenchymal transition in human premalignant keratinocytes / C.E. Wilkins-Port, P.J. Higgins // *Cells Tissues Organs*. – 2007. – Vol.185, № 1-3. – P.116-122.
28. Sturm, A. Transforming growth factor-beta and hepatocyte growth factor plasma levels in patients with inflammatory bowel disease / A. Sturm [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2000. – Vol.12, №4. – P.445-450.
29. Flanders, K.C. Medical Applications of Transforming Growth Factor- β / K.C. Flanders // *Clinical Medicine and Research*. – 2003. – Vol.1, №1. – P. 13 -20.
30. Rube, C.E. Cytokine Plasma Levels: Reliable Predictors for Radiation Pneumonitis? / C.E. Rube, J. Palm, M. Erren // *PLoS ONE*. – 2008. – Vol. 3, № 8. – P. 2898.
31. BMP-7 functions as a novel hormone to facilitate liver regeneration / H. Sugimoto // *Faseb. J.* – 2007. – Vol.21. – P. 256 – 264.

Поступила 28.01.2010 г.

Принята в печать 04.03.2010 г.

© НОВИКОВ Д.К., КАРПУК И. Ю., 2010

ВЫЯВЛЕНИЕ КЛЕТОЧНОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К МЕСТНЫМ АНЕСТЕТИКАМ У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГОПАТОЛОГИЕЙ

НОВИКОВ Д.К., КАРПУК И. Ю.

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

Резюме. В статье описано изучение клеточной сенсibilизации к местным анестетикам среди пациентов, страдающих аллергопатологией. Обследованы 22 пациента, выбранных произвольно, в возрасте от 26 до 58 лет, больных аллергической и неаллергической бронхиальной астмой (БА), рецидивирующей крапивницей, аллергическим ринитом, которым ранее неоднократно вводились МА. Сенсibilизация к новокаину в тесте стимуляции экспрессии рецептора CD25 обнаруживалась у 8 (38,1%) пациентов, к лидокаину у 11 (50%), к ультракаину у 9 (40,9%). В реакции выброса миелопероксидазы у 2 (9%) обследованных пациентов на новокаин, у 3 (14,3%) на лидокаин, у 2 (9%) на ультракаин. По результатам обследования пациентов данной группы реакцией антигениндуцированного повреждения лейкоцитов была выявлена сенсibilизация к новокаину у 1 (4,7%) пациента, к лидокаину – у 3 (14,3%), к ультракаину – у 2 (9%).

Ключевые слова: местные анестетики, лабораторная диагностика, лекарственная аллергия, лейкоциты, миелопероксидаза, аллергопатология.

Abstract. The study of cell sensibilization to local anesthetics in patients with allergopathology is described in this article. 22 patients, selected at random, aged 26-58 with allergic and nonallergic bronchial asthma (BA), recurring urticaria, allergic rhinitis, who had been previously injected local anesthetics more than once were examined. Sensibilization to novocain was found out in 8 (38,1%) patients, to lidocain – in 11 (50%) cases, to ultracain – in 9 (40,9%) patients in the CD 25 receptor stimulation test. In the reaction of activation myeloperoxidase sensibilization to novocain was observed in 2 (9%) patients, to lidocain – in 3 (14,3%) patients, to ultracain – in 2 (9%) patients. Sensibilization to novocain was revealed in 1 (4,7%) patient, to lidocain – in 3 (14,3%) cases, to ultracain – in 2 (9%) patients when this group of patients was examined by means of the reaction of antigen induced damage of leucocytes.

Сегодня мы достаточно часто сталкиваемся с аллергическими реакциями слабой силы – так называемой скрытой сенсibilизацией. Как показывают исследования [1, 2], доля пациентов, имевших по лабораторным критериям несильную чувствительность организма к местным анестетикам (МА), в течение последних лет повышалась, особенно у лиц, страдающих аллергическими заболеваниями. Лишь у части этих пациентов при

использовании МА наблюдаются клинические проявления аллергонепереносимости, которые обычно не доходят до анафилактического шока. Диагноз атопии правомочен при подтверждении аллергоанамнеза результатом провокационных проб [1, 3]. Специфическое аллергологическое обследование, проводимое *in vitro*, является необходимым этапом при постановке диагноза «аллергия» [4-7]. Специальные лабораторные пробы, проводимые с клетками больного и аллергеном, по сути и являются провокационными пробами, которые можно применять без опасения развития побочных эффектов [1].

Адрес для корреспонденции: 210027, г. Витебск, ул. Правды, д. 66, кв. 112, р.тел. 8-0212-22-53-80, моб. (МТС) 711-97-36. – Карпук И.Ю.

Среди компрометированных по аллергическим реакциям на местные анестетики (МА) повышается процент лиц с поливалентной аллергической реакцией на местные анестетики. Поливалентной считают такую аллергическую реакцию на МА, если у пациента выявлялась повышенная чувствительность организма к 3 и более МА [5-7].

В связи с этим необходимо иметь методы, задачей которых является выявление непереносимости анестетиков с целью отбора инертных препаратов для конкретного компрометированного или относящегося к группе риска пациента на основе наиболее эффективных методов исследования *in vitro* и *in vivo*. Методов лабораторной аллергодиагностики, выявляющих и учитывающих все типы реакций, практически нет в арсенале аллергологов и врачей-лаборантов. В связи с этим стоит важная задача использования новых и совершенствования имеющихся методов аллергодиагностики для выявления скрытой сенсibilизации к МА, что и определяет актуальность настоящей работы.

Целью данной статьи явилось изучение клеточной сенсibilизации к местным анестетикам среди пациентов, страдающих аллергопатологией.

Методы

Нами было обследовано 22 пациента, выбранных произвольно, в возрасте от 26 до 58 лет, больных аллергической и неаллергической бронхиальной астмой (БА), рецидивирующей крапивницей, аллергическим ринитом. Пациентам данной группы ранее неоднократно вводились МА.

Для выявления сенсibilизации к местным анестетикам мы использовали реакцию антигениндуцированного повреждения лейкоцитов (РАПЛ) как метод, обладающий высокой диагностической эффективностью для МА [10].

Также нами использовалась реакция выброса миелопероксидазы гранулоцитами (выявляет те же механизмы аллергии, что и РАПЛ). Миелопероксидаза является специфическим и доступным для клинического исследования маркером гранулоцитов [8-13].

Для оценки сенсibilизации лимфоцитов мы использовали тест стимуляции экспрессии рецепторов к ИЛ-2 под влиянием аллергена [8,10]. Сущность его заключается в том, что с помощью стабильного анти-CD25-диагностикума на основе моноклональных антител определяется прирост экспрессии CD25-рецептора на лимфоцитах (ЛС-CD25) после инкубации лейкосуспензии с аллергеном. По проценту прироста CD25⁺-лимфоцитов диагностируется наличие или отсутствие сенсibilизации и аллергии *in vitro*.

Для установления степени связи между выделенными признаками в исследовании использовался непараметрический коэффициент корреляции Спирмена (r). Для количественной оценки тесноты связи между признаками применялась шкала Чеддока (таблица 1) [14,15].

Результаты и обсуждение

Сенсibilизацию лимфоцитов выявляли в тесте стимуляции ИЛ-2 рецептора под влиянием аллергенов – местных анестетиков: новокаина, лидокаина, ультракаина. Кроме того, для выявления взаимосвязи различных механизмов аллергии было проведена оценка сенсibilизации с помощью реакции выброса миелопероксидазы и реакции антигениндуцированного повреждения лейкоцитов.

Результаты тестов по выявлению сенсibilизации вышеуказанными методами в представлении в таблице 1. Сенсibilизация к новокаину в тесте стимуляции экспрессии рецептора CD25 обнаруживалась у 8 (38,1%) пациентов, к лидокаину – у 11 (50%), к ультракаину – у 9 (40,9%).

В результате обследования пациентов аллергологического отделения на наличие сенсibilизации лейкоцитов в реакции РВМ к МА было установлено следующее: у 2 (9%) обследованных пациентов РВМ была положительной на новокаин, у 3 (14,3%) – на лидокаин, у 2 (9%) – на ультракаин. В одном случае имела сенсibilизация к двум аллергенам (лидокаину и ультракаину), а у остальных – к одному.

По результатам обследования пациентов данной группы РАПЛ была выявлена сенсibil-

Таблица 1

Шкала Чеддока

Величина r	0,1-0,3	0,3-0,5	0,5-0,7	0,7-0,9	0,9-1,0
Характеристика силы связи	слабая	умеренная	заметная	высокая	весьма высокая
	средняя			сильная	

Таблица 2

Распространенность положительных и отрицательных реакций на местные анестетики среди пациентов аллергологического отделения, определяемых разными методами (n=22)

Местные анестетики	Виды реакций					
	PBM+	PBM-	РАПЛ+	РАПЛ-	CD 25+	CD 25-
новокаин	2(9%)	20(91%)	1(4,7%)	21(95,3%)	8(38,1%)	14(61,9%)
лидокаин	3(14,3%)	19(85,7%)	3(14,3%)	19(85,7%)	11(50%)	11(50%)
ультракаин	2(9%)	20(91%)	2(9%)	20(91%)	9(40,9%)	13(59,1%)

Таблица 3

Частота моно- и полисенсibilизации к местным анестетикам, выявляемая в тесте стимуляции экспрессии рецептора CD25

ЛС-CD25	Общее кол-во пациентов, имеющих положительную реакцию хотя бы к одному аллергену	Сенсибилизация к одному аллергену	Сенсибилизация к двум и более аллергенам абс. кол-во (%)
новокаин	8	2 (25%)	6 (75%)
лидокаин	11	3 (27,3%)	8(72,7%)
ультракаин	9	3 (33,3%)	6 (66,7%)

близация к новокаину у 1(4,7%) пациента, к лидокаину – у 3 (14,3%), к ультракаину – у 2 (9%). Моновалентной сенсибилизация была в трех случаях, бивалентной в двух: к лидокаину и ультракаину и к новокаину и лидокаину.

В таблице 2 представлены результаты изучения распространенности положительных и отрицательных реакций на местные анестетики среди пациентов аллергологического отделения, определяемых разными методами.

Интересно отметить имеющиеся различия в распространенности моно- и полисенсibilизации к местным анестетикам, выявляемых различными методами. Моновалентной сенсибилизация была в 2 случаях к новокаину, в двух – к лидокаину и к ультракаину. Также выявлялась бивалентная сенсибилизация к аллергенам разных МА: в одном случае к новокаину и лидокаину, новокаину и ультракаину. К лидокаину и ультракаину в двух случаях. Поливалентная сенсибилизация (ко всем

трем МА одновременно) отмечена в четырех случаях (таблица 3).

Необходимо отметить, что при сравнении результатов, полученных разными методами, выборки положительных ответов были неодинаковы, т.е. у больных, которые имели положительный ответ в одном тесте, в другом он был отрицательный и наоборот. Такой результат имеет в своей основе причиной то, что разные методы направлены на выявление разных механизмов аллергии. Так, PBM и РАПЛ диагностирует в основном IgE- и IgG-опосредованные, а тест стимуляции экспрессии рецептора CD25 – реакции замедленного типа. Это подтверждают результаты, представленные в таблице 1: процент положительных реакций по PBM и РАПЛ к лидокаину и ультракаину был одинаков, а в тесте стимуляции экспрессии рецептора CD25 значительно отличался. В то же время положительные реакции на местные

анестетики имели смешанный вариант ответа – у них определялись различные варианты сочетания сенсibilизации гранулоцитов и лимфоцитов: между РВМ и тестом стимуляции экспрессии рецептора CD25 положительный ответ к лидокаину наблюдался у трех пациентов (для РВМ – 100% проб имели смешанный вариант ответа с ЛС-CD25), к новокаину в одном случае (50% от всех положительных РВМ), к ультракаину – в одном (100% от всех положительных РВМ); между РАПЛ и ЛС-CD25 положительный ответ к новокаину наблюдался у одного пациента (100% от всех положительных РАПЛ), к лидокаину у четырех пациентов (100% от всех положительных РАПЛ), к ультракаину у одного па-

циента (50% от всех положительных РАПЛ). На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что 83% положительных ответов РАПЛ и РВМ имели смешанный вариант ответа с ЛС-CD25.

Мы провели статистическую обработку данных для выявления связи между результатами РАПЛ, РВМ и ЛС-CD25.

Выявлена положительная корреляция между РАПЛ и РВМ, которая составляла: для новокаина $r = +0,776$; $p < 0,05$ (рисунок 1), для лидокаина $r = +0,661$; $p < 0,05$ (рисунок 2), для ультракаина ($r = +0,262$; $p < 0,05$) (рисунок 3). Такой результат имеет в своей основе причиной то, что РВМ и РАПЛ направлены на выявление одного механизма аллергии, в основ-

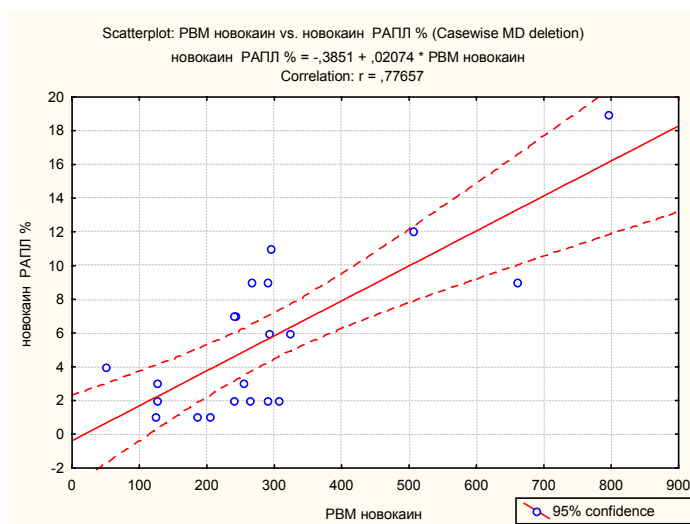


Рис.1. Корреляционная взаимосвязь результатов реакции антигениндуцированного повреждения лейкоцитов и реакции выброса миелопероксидазы для новокаина ($r = +0,77657$; $p < 0,05$).

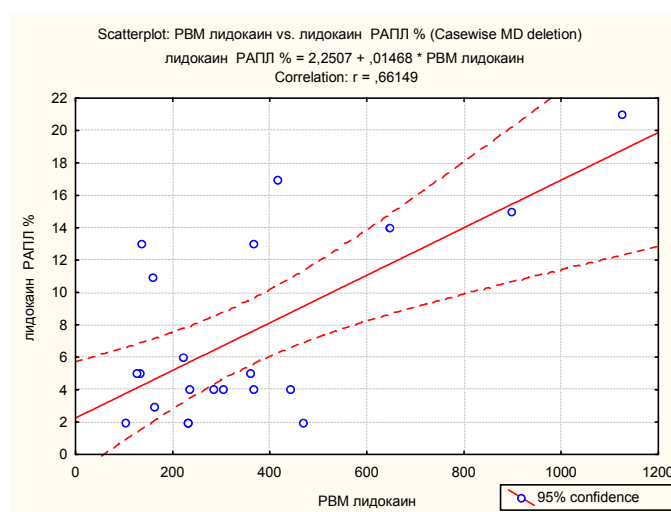


Рис.2. Корреляционная взаимосвязь результатов реакции антигениндуцированного повреждения лейкоцитов и реакции выброса миелопероксидазы для лидокаина ($r = +0,66149$; $p < 0,05$).

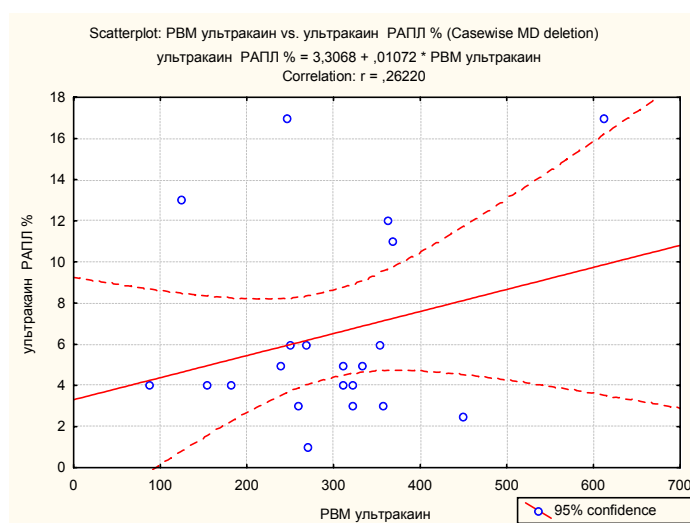


Рис.3. Корреляционная взаимосвязь результатов реакции антигениндуцированного повреждения лейкоцитов и реакции выброса миелопероксидазы для ультракаина ($r=+0,26220$; $p<0,05$).

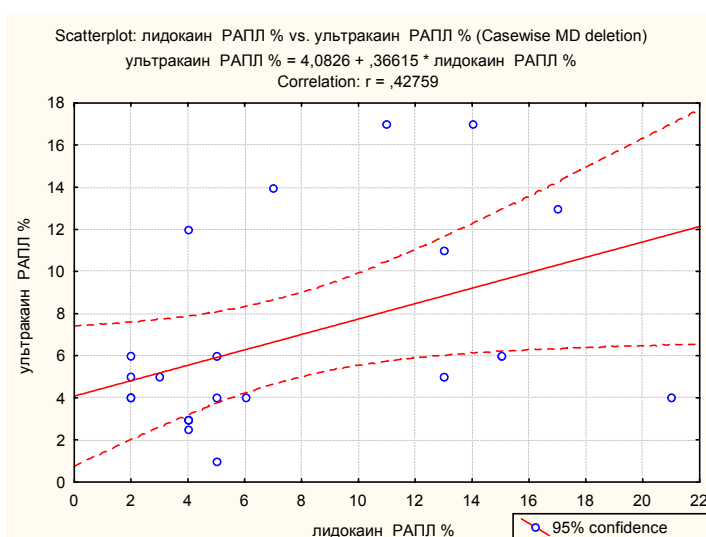


Рис.4. Корреляционная взаимосвязь результатов в реакции антигениндуцированного повреждения лейкоцитов для ультракаина и лидокаина ($r=+0,42759$; $p<0,05$).

ном клеточные, корреляция между ними заметно сильнее, чем с другими методами.

Необходимо отметить наличие средней умеренной корреляции между результатами РАПЛ и РВМ для лидокаина и ультракаина $r=+0,427$; $p<0,05$ (рисунок 4), что подтверждает предположение о возможности возникновения перекрестных аллергических реакций между анестетиками одной группы (в данном случае группы амидов).

Между РВМ и РАПЛ и сенсibilизацией лимфоцитов (в тесте ЛС-CD25) достаточно значимой корреляционной взаимосвязи не

наблюдалось: для новокаина ($r = +0,048$; $p<0,05$), для лидокаина ($r = +0,212$; $p<0,05$), для ультракаина ($r = +0,252$; $p<0,05$).

Данные корреляционного анализа подтверждают предположение о сходности механизмов сенсibilизации гранулоцитов, выявляемой методом РВМ и РАПЛ, в то же время о различии между ними и механизме лимфоцитарной сенсibilизации.

Нами был проведен анализ тестов на местные анестетики каждого пациента с аллергопатологией с учетом механизмов аллергических реакций, что позволило выявить следующее:

- сенсibilизация к новокаину в тесте стимуляции экспрессии рецептора CD25 обнаруживалась у 8 (38,1%) пациентов, к лидокаину – у 11 (50%), к ультракаину – у 9 (40,9%) пациентов.

В реакции выброса миелопероксидазы к новокаину обнаруживалась у 2 (9%) пациентов, к лидокаину – у 3 (14,3%), к ультракаину – у 2 (9%) пациентов, реакции антигениндуцированного повреждения лейкоцитов к новокаину обнаруживалась у 1 (4,7%) пациента, к лидокаину – у 3 (14,3%), к ультракаину – у 2 (9%) пациентов;

- в 83% положительных ответов реакций антигениндуцированного повреждения лейкоцитов и выброса миелопероксидазы имели смешанный вариант ответа с тестом стимуляции ИЛ-2 рецептора;

- сенсibilизация к двум и более аллергенам в тесте стимуляции ИЛ-2 рецептора с новокаином обнаруживалась у 2 (25%) пациентов, с лидокаином у 3 (27,3%), с ультракаином у 3 (33,3%) пациентов.

Таким образом, у пациентов с аллергопатологией к местным анестетикам развиваются различные комбинации механизмов аллергических реакций как сенсibilизированных гранулоцитов, так и лимфоцитов. На наш взгляд, для правильного и более полного выявления сенсibilизации к местным анестетикам при аллергических заболеваниях целесообразно использование комплекса методов по определению антител, связанных с лейкоцитами, и сенсibilизированных лимфоцитов.

Заключение

1. У пациентов с аллергопатологией выявляется сенсibilизация лимфоцитов и гранулоцитов к местным анестетикам. Между анестетиками одной химической группы (амидов): лидокаина и ультракаина существует наличие средней умеренной корреляции по результатам РАПЛ ($r=+0,427$; $p<0,05$), что свидетельствует о возможности возникновения перекрестных аллергических реакций между анестетиками одной группы (в данном случае группы амидов).

2. Выявлена положительная корреляция между РАПЛ и РВМ, которая составляла для

новокаина $r = +0,776$; $p<0,05$ – сильная высокая корреляция, для лидокаина $r = +0,661$; $p<0,05$ – заметная средняя корреляция, для ультракаина ($r = +0,262$; $p<0,05$) – слабая положительная корреляция.

Литература

- Новиков, Д. К. Лекарственная аллергия / Д. К. Новиков, Ю. В. Сергеев, П. Д. Новиков; под ред. Д. К. Новикова. – Москва: Нац. акад. микологии, 2001. – 313 с.
- Аллергические реакции на местные анестетики и методы их диагностики / К. А. Лебедев [и др.] // Стоматология для всех. – 2005. – № 3. – С. 3-7.
- Новиков, Д. К. Клиническая аллергология / Д. К. Новиков. – Минск: Высшая школа, 1991. – 511 с.
- Пыцкий, В. И. Аллергические заболевания / В. И. Пыцкий, Н. В. Андрианова, А. В. Артомасова. – Москва: Триада-Х, 1999. – 797 с.
- Malandain, H. Quelle valeur clinique accorder aux resultats chiffres des ddosages d'IgE specifiques? / H. Malandain // Ref. Fr. Allergol. et immunol. – 2002. – Vol. 31. – P. 139.
- Patient suitability for cataract surgery under local anesthesia / G. Vlajkovic [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2009. – Vol. 47. – P. 62.
- Кононенко, Ю. Г. Местное обезболивание в амбулаторной стоматологии / Ю. Г. Кононенко, Н. М. Рожко, Г. П. Рузин. – Москва: Книга плюс, 2004. – 352 с.
- Новиков, П. Д. Иммунодиагностика / П. Д. Новиков. – Витебск, 2006. – 250 с.
- Медицинские стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы / Н. И. Ильина [и др.]; под общ. ред. Р. М. Хаитова. – 2-е изд., доп. – Москва, 2001. – 32 с.
- Новиков, Д. К. Оценка иммунного статуса / Д. К. Новиков, В. И. Новикова. – Москва-Витебск, 1996. – 282 с.
- Schneider, T. Quantitation of eosinophil and neutrophil infiltration into rat lung by specific assays for eosinophil peroxiase and myeloperoxidase: Application in a Brown Norway rat model of allergic pulmonary inflammation / T. Schneider, A. C. Issekutz // J. Immunol. Meth. – 1996. – № 1. – P. 1-14.
- In vivo treatment with granulocyte colony-stimulating factor results in divergent effects on neutrophil functions measured in vitro / P. J. Leavey [et al.] // Blood. – 1998. – № 11. – P. 4366-4374.
- F. IgE-dependeht release of myeloperoxidase by neutrophils from allergic patients / J. Monteseirin [et al.] // Clin. Exp. Allergy – 2001. – Vol. 31. – P. 889-892.
- Бююль, А. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановления скрытых закономерностей: пер. с нем. / А. Бююль, П. Цефель. – СПб: ООО «ДиаСофтЮП», 2002. – 608 с.
- Малхотра, Н. К. Маркетинговые исследования: практ. рук.: пер. с англ. – М.: Изд. дом «Вильямс», 2002. – 960 с.

Поступила 10.01.2010 г.

Принята в печать 04.03.2010 г.

ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИИ НА МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ В РЕАКЦИИ АНТИГЕНИНДУЦИРОВАННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ

КАРПУК И.Ю.

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

Резюме. В статье описана разработка и клиническая апробация реакции антигениндуцированного повреждения лейкоцитов (РАПЛ) для диагностики аллергии на местные анестетики.

Обследованы следующие группы пациентов: с достоверной по анамнезу аллергией на местные анестетики (n=70); с лекарственной аллергией и недостоверной по анамнезу аллергией на местные анестетики (n=63); пациенты аллергологического отделения с аллергической и неаллергической бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, аллергическим дерматитом (n=46); контрольную группу составили 26 пациентов из отделений (хирургического и нейрохирургического) без аллергопатологии и без аллергии на местные анестетики.

Диагностическая эффективность РАПЛ для новокаина составила 86,8%, для лидокаина – 85,9%, для ультракаина – 92%, что говорит о возможности использования РАПЛ для диагностики аллергии к местным анестетикам. Такой подход диагностики аллергии на местные анестетики учитывает важные этапы развития аллергической реакции и является безопасным для пациента.

Ключевые слова: местные анестетики, лабораторная диагностика, лекарственная аллергия, лейкоциты.

Abstract. In this article the development and clinical approval of the response of antigen induced injury of leucocytes (RADL) for diagnosing of allergy to local anesthetics are described.

The following groups of patients were examined: with true allergy according to anamnesis to local anesthetics (n=70); with drug allergy and not proved allergy according to anamnesis to local anesthetics (n=63); patients of the allergological department with allergic and nonallergic bronchial asthma, allergic rhinitis, allergic dermatitis (n=46); the control group consisted of 26 patients from the departments (surgical and neurosurgical) without allergic pathology and without allergy to local anesthetics.

Diagnostic RADL efficacy for novocain made up 86,8%, for lidocain - 85,9%, for ultracain - 92%. This testifies to the possibility of using RADL for diagnosing allergy to local anesthetics. This approach in the diagnosing of allergy to local anesthetics takes into account important stages of the development of allergic reaction and is safe for a patient.

Результаты изучения заболеваемости и распространенности аллергических болезней в разных странах свидетельствуют о том, что в настоящее время их количество неуклонно растет [1-5]. Возникновение этих болезней может быть обусловлено многими факторами: ухудшением экологии, стрессами,

употреблением медикаментов, пищевых добавок. Важную роль играет наследственность: если один из родителей страдает аллергией, то вероятность возникновения болезни у ребенка составляет 30-40%; если аллергии подвержены оба родителя, то повышенная чувствительность к определенным аллергенам может появиться у ребенка в 70% случаев [6-9].

Диагноз атопии правомочен при подтверждении аллергоанамнеза результатом провокационных проб [10-12]. Специфическое

аллергологическое обследование, проводимое *in vitro*, является необходимым этапом при постановке диагноза «аллергия» [13-17]. Специальные лабораторные пробы, проводимые с клетками больного и аллергеном, по сути и являются провокационными пробами, которые можно применять без опасения развития побочных эффектов [10].

Среди компрометированных по аллергореакциям на местные анестетики (МА) повышается процент лиц с полиаллергической реакцией на местные анестетики. Полиаллергической считают такую реакцию на МА, если у пациента выявлялась повышенная чувствительность организма к 3 и более МА [16, 18, 19].

В связи с этим необходимо иметь методы, задачей которых является выявление непереносимости анестетиков с целью отбора инертных препаратов для конкретного компрометированного или относящегося к группе риска пациента на основе наиболее эффективных методов исследования *in vitro* и *in vivo*. Методов лабораторной аллергодиагностики, выявляющих и учитывающих все типы реакций, практически нет в арсенале аллергологов и врачей-лаборантов. В связи с этим стоит важная задача разработки новых и совершенствования имеющихся методов аллергодиагностики, что и определяет актуальность настоящей работы.

Цель исследования – разработка и клиническая апробация реакции антигениндуцированного повреждения лейкоцитов (РАПЛ) для диагностики аллергии на местные анестетики.

Методы

Объектом исследования служили следующие группы пациентов:

- с достоверной по анамнезу аллергией на местные анестетики $n=70$;
- с лекарственной аллергией и недостоверной по анамнезу аллергией на местные анестетики $n=63$;
- пациенты аллергологического отделения с аллергической и неаллергической бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, аллергическим дерматитом $n=46$;

• контрольную группу составили 26 пациентов из отделений (хирургического и нейрохирургического) без аллергопатологии.

Описание метода.

В реакции использованы 0,001% растворы местных анестетиков (аллергенов). Для каждого испытуемого антигена оптимальную дозу определяют в реакции с лейкоцитами пациентов без аллергии (не должно быть повреждений).

В качестве аллергенов были использованы препараты местных анестетиков в разведении для реакции 1:1000:

1. Новокаин (0,002% раствор) – производство Борисовского завода медицинских препаратов. Для исследований его использовали в разведении 1:1000 в физиологическом растворе хлорида натрия.

2. Лидокаина гидрохлорид (0,002% раствор) – производство Борисовского завода медицинских препаратов. Для исследований его использовали в разведении 1:1000 в физиологическом растворе хлорида натрия.

3. Ультракаин ДС (0,004% раствор) – 1 картридж 1,7 мл содержит: артикаина гидрохлорид 40 мг; эпинефрина гидрохлорид 0,006 мг; метабисульфит натрия 0,5 мг; натрия хлорид 1 мг; вода для инъекций 2 мл. Фирма-производитель: «Авентис Фарма Дойчланд ГмбХ», Франкфурт-на-Майне, Германия.

Для испытания антигенов (МА) брали из вены 10 мл крови в пробирку, в которую было добавлено 20 ед/мл гепарина. Использовали суспензию неразделенных лейкоцитов, полученных из плазмы крови после её отстаивания 30-40 мин. Лейкоциты отмывали от плазмы раствором Хенкса, содержащим 0,1% человеческого или бычьего сывороточного альбумина, готовили их суспензию в концентрации 2×10^6 /мл. Далее 0,0025 – 0,05 мл суспензий лейкоцитов смешивали с равным объемом различных концентраций испытуемых и контрольных антигенов, к одной пробе (контроль) антиген не добавляли. Смеси лейкоцитов с местными анестетиками инкубировали при 37°C в течение 30 мин. Все пробы дублировали. После инкубации смесь центрифугировали при 1000 об/мин 5 мин, надосадочную жидкость сливали, до-

бавляли 2 капли 0,1% раствора трипанового синего, ресуспензировали и подсчитывали в камере Горяева процент живых неокрашенных и поврежденных – окрашенных лейкоцитов[20].

Цитотоксический индекс (ЦИ) равен:

$$\frac{a-b}{a} \times 100$$

где а – процент живых клеток в контроле после инкубации без антигена или с контрольным антигеном; б – то же, но в опыте с местным анестетиком.

Интерпретация результатов.

Индексы больше 15% поврежденных клеток в опыте по сравнению с контролем указывали на наличие сенсibilизации полинуклеаров к местному анестетику[20].

Результаты и обсуждение

В результате обследования выборки группы пациентов (n=70) с достоверной по анамнезу аллергией на местные анестетики методом РАПЛ были выделены группы с аллергией по анамнезу на новокаин (n=35), на лидокаин (n=31) и на ультракаин (n=24).

В группе пациентов с достоверно установленной аллергией на новокаин (n=35) 28 (80%) проб были положительными и 7 (20%) отрицательными по РАПЛ (таблица 1).

Отмечены случаи аллергии по анамнезу и по РАПЛ на несколько местных анестетиков: по анамнезу на новокаин, лидокаин у семи пациентов, новокаин – ультракаин – у десяти; из них по РАПЛ наблюдалось следующее: новокаин, лидокаин были положительными у пяти пациентов; новокаин, ультракаин – у одного; новокаин, скандонест – у одного; но-

вокаин, лидокаин, ультракаин – у двух, новокаин, лидокаин, ультракаин, скандонест – у одного пациента.

В группе пациентов с достоверной по анамнезу аллергией на лидокаин при n=31, число положительных результатов РАПЛ составило 24 (72,4 %) , отрицательных 7 (25,8%) (таблица 1). При этом наблюдалось сочетание положительных реакций по анамнезу и РАПЛ на два и более различных анестетиков: 1) по анамнезу: лидокаин, новокаин – у шести пациентов; лидокаин, ультракаин – у пяти пациентов; лидокаин, новокаин, ультракаин – у одного; 2) по РАПЛ были выявлены следующие варианты положительных реакций: лидокаин, новокаин – у пяти пациентов; лидокаин, ультракаин – у трех пациентов.

Обследование выборки группы пациентов с достоверной по анамнезу аллергией на ультракаин n=24 методом РАПЛ было выявлено следующее: количество положительных результатов – 22 (93,1 %), отрицательных 2 (8,4%) (таблица 1). В этой группе также присутствовали случаи ди – и полиаллергии по анамнезу и по РАПЛ: 1) по анамнезу: ультракаин, новокаин – у шести пациентов, ультракаин, лидокаин – у пяти пациентов; 2) по РАПЛ было выявлено следующее: ультракаин, новокаин – у пяти пациентов; ультракаин, лидокаин – у одного пациента.

В контрольной группе (n=26) наблюдались следующие результаты: на новокаин выявлено положительных 1 (3,85%), отрицательных 25 (96,15%), на лидокаин – положительных 1 (3,85%), отрицательных 25 (96,15%), ультракаин – положительных 1 (3,85%), отрицательных 25 (96,15%), положительных 2 (7,7%), отрицательных 24 (92,3%) (таблица 2).

Таблица 1

Результаты обследования методом РАПЛ пациентов с достоверной по анамнезу аллергией на местные анестетики

Местные анестетики	Положительная РАПЛ абс(%)	Отрицательная РАПЛ абс(%)
новокаин (n=35)	28 (80%)	7 (20%)
лидокаин (n=31)	24 (74,2 %)	7 (25,8%)
ультракаин (n=24)	22 (91,6 %)	2 (8,4%)

и нейрохирургического отделений без аллергопатологии (n=26)

Местные анестетики	Положительная РАПЛ абс(%)	Отрицательная РАПЛ абс(%)
новокаин	1 (3,85%)	25 (96,15%)
лидокаин	1 (3,85%)	25 (96,15%)
ультракаин	2 (7,7%)	24 (92,3%)

Таблица 3

Расчет диагностических коэффициентов для новокаина, лидокаина, ультракаина в обследуемых группах

Группа пациентов с положительным анамнезом на:	ИП	ЛП	ИО	ЛО	ДС, %	ДЭ, %	ДЧ, %
новокаин (n=35)	28	1	25	7	96,2%	86,8%	80%
лидокаин (n=31)	24	1	25	7	96,2%	85,9%	74,2%
ультракаин (n=24)	22	2	24	2	92,3%	92%	91,6%

Возможность использования предложенной реакции оценивали по следующим показателям: диагностическая чувствительность, специфичность и диагностическая эффективность [20]. Для этого были отобраны группы пациентов с достоверно выявленной аллергией к МА (n=70) и группа пациентов из хирургического и нейрохирургического отделений без аллергопатологии (n=26). С лейкоцитами этих пациентов проводилась РАПЛ и подсчитывалось количество истинно положительных (ИП), истинно отрицательных (ИО), ложно положительных (ЛП), ложно отрицательных (ЛО) результатов, представленных в таблице 3.

Диагностическую чувствительность теста (ДЧ) – способность теста выявить аллергию у больных – рассчитывали по формуле:

$$ДЧ = \frac{ИП}{ИП + ЛО} \times 100\%$$

Диагностическую специфичность теста (ДС) – способность теста давать отрицательные результаты у здоровых людей – рассчитывали по формуле:

$$ДС = \frac{ИО}{ИО + ЛП} \times 100\%$$

Диагностическую эффективность теста (ДЭ) – способность теста правильно отличать больных аллергией от здоровых – рассчитывали по формуле:

$$ДЭ = \frac{ИП + ИО}{ИП + ЛП + ИО + ЛО} \times 100\%$$

Обследование выборки группы пациентов (n=63) с лекарственной аллергией и сомнительным анамнезом на местные анестетики методом РАПЛ позволило выявить следующее: на новокаин – положительных проб – 4 (6,3%), отрицательных 59 (93,7%); на лидокаин – положительных 5 (7,9%), отрицательных 58 (92,1%); на ультракаин – положительных 6 (9,5%), отрицательных 57 (90,05%) (таблица 4).

Среди пациентов аллергологического отделения без аллергии на местные анестетики (n=46) были получены следующие результаты: на новокаин выявлено положительных проб – 2 (4,3%), отрицательных 44 (95,7%); на лидокаин – положительных – 3 (6,5%), отрицательных 43 (93,5%); на ультракаин – положительных 4 (7,7%), отрицательных 44 (95,7%) (таблица 5).

Проведенные исследования показали высокую диагностическую специфичность и чувствительность предложенных методов оценки сенсibilизации к местным анестетикам по РАПЛ.

Из результатов приведенных в таблицах 1, 2, 4, 5, видно, что РАПЛ была положительной чаще в группе с положительным анамнезом к МА: к новокаину у 80% пациентов, к лидокаину – у 74,2%, к ультракаину – у 91,6%

Таблица 4

Результаты обследования методом РАПЛ пациентов с сомнительным анамнезом и лекарственной аллергией на местные анестетики методом РАПЛ (n=63)

Местные анестетики	Положительная РАПЛ абс(%)	Отрицательная РАПЛ абс(%)
новокаин	4 (6,3%)	59 (93,7%)
лидокаин	5 (7,9%)	58 (92,1%)
ультракаин	6 (9,5%)	57 (90,05%)

Таблица 5

Результаты обследования методом РАПЛ пациентов аллергологического отделения, не имевших аллергии на местные анестетики (n=46)

Местные анестетики	Положительная РАПЛ абс(%)	Отрицательная РАПЛ абс(%)
новокаин	2 (4,3%)	44 (95,7%)
лидокаин	3 (6,5%)	43 (93,5%)
ультракаин	4 (8,6%)	42 (91,4%)

У пациентов с ЛА и сомнительным анамнезом на МА процент положительных реакций в РАПЛ был следующим: к новокаину в 6,3% случаев, к лидокаину – в 7,9%, к ультракаину – в 9,5% случаев.

В группе пациентов из аллергологического отделения не имевших аллергии на МА пробы были положительными: к новокаину в 4,3% случаев, к лидокаину – в 6,5%, к ультракаину – в 8,6% случаев. Пациенты из отделений без аллергопатологии и аллергии на МА имели следующий процент положительных проб в РАПЛ: к новокаину и лидокаину – в 3,8% случаев, а ультракаину – в 7,7% случаев.

Наличие сенсibilизации у некоторой части пациентов, у которых, хотя и не было непереносимости препаратов МА, но имели контакт с ними в анамнезе, что и привело к сенсibilизации организма к этим аллергенам, а лекарственная аллергия и аллергопатология являются угрожающими факторами, увеличивающими количество положительных реакций в соответствующих группах по сравнению с контрольной группой.

Заключение

Разработанная реакция антигениндуцированного повреждения лейкоцитов, для диагностики аллергии на местные анестетики,

оказалась эффективной у пациентов с непереносимостью местных анестетиков.

В результате обследования выборок опытной и контрольной групп были установлены диагностические коэффициенты для пациентов с аллергией на новокаин (диагностическая чувствительность – 80%, диагностическая специфичность – 96,2%, и диагностическая эффективность – 86,8%), лидокаин (диагностическая чувствительность – 72,4%, диагностическая специфичность – 96,2%, и диагностическая эффективность – 85,9%) и ультракаин (диагностическая чувствительность – 91,6%, диагностическая специфичность – 92,3%, и диагностическая эффективность – 92%) в реакции антигениндуцированного повреждения лейкоцитов. Последнее позволяет рекомендовать реакцию антигениндуцированного повреждения лейкоцитов для диагностики аллергии к местным анестетикам у лиц с риском возникновения аллергических реакций при проведении местной анестезии.

Литература

1. Пыцкий, В. И. Неиммунные механизмы в патогенезе атопической группы заболеваний / В. И. Пыцкий // Аллергология и иммунология. – 2005. – № 1. – С. 98.
2. Chandler, M. J. Provocative challenge with local anesthetics in patients with a prior history of reaction / M. J. Chandler // J Allergy Clin. Immunol. – 2009. – P. 83.

3. Dewachter, P Anaphylaxis and anesthesia: controversies and new insights./ P Dewachter, C Mouton-Faivre // *Anesthesiology*. – 2009. – P. 111-114.
4. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Drug-induced anaphylaxis: a cooperative study // *JAMA*. – 1973. – Vol. 224. – P. 613-615.
5. Week, A. Z. For allergy diagnostic flow cytometry in order hands/ A. Z. Week, M. L. Sanz // *Clin. Exp. Allergy*. – 2003. – Vol. 33 (6). – P. 849.
6. Patterson, R. Allergic Diseases Diagnosis and Management / R. Patterson, L. C. Grammer, P. A. Greenberger. – Philadelphia: Pa. Lippincott, 1993. – 396 p.
7. Muller, U. Emergency treatment of allergic reactions to Hymenoptera stings / U. Muller // *Clin. Exp. Allergy*. – 2008. – Vol. 21. – P. 281.
8. Allergic contact dermatitis from dibucaine hydrochloride, chlorpheniramine maleate, and naphazoline hydrochloride in an over-the-counter topical antiseptic./ Yamadori, Y, [et al.] // *Asthma and Immunology*. – 2009. – Vol. 91, N 1. – P. 26-32.
9. Лазарев, Д. Н. Лекарственная аллергия / Д. Н. Лазарев, В. В. Плечев, Е. К. Алехин. – Уфа: Башбиомед, 2000. – 104 с.
10. Новиков, Д. К. Лекарственная аллергия / Д. К. Новиков, Ю. В. Сергеев, П. Д. Новиков; под ред. Д. К. Новикова. – Москва: Нац. академия микологии, 2001. – 313 с.
11. Медицинские стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы / Н. И. Ильина [и др.]; под общ. ред. Р. М. Хаитова. – 2-е изд., доп. – Москва, 2001. – 32 с.
12. Новиков, Д. К. Клиническая аллергология / Д. К. Новиков. – Минск: Высшая школа, 1991. – 511 с.
13. Пыцкий, В. И. Аллергические заболевания / В. И. Пыцкий, Н. В. Андрианова, А. В. Артомасова. – Москва: Триада-Х, 1999. – 797 с.
14. Malandain, H. Quelle valeur clinique accorder aux resultats chiffres des ddosages d,IgE specifiques? / H. Malandain // *Ref. Fr. Allergol. et immunol.* – 2002. – Vol. 31. – P. 139.
15. Patient suitability for cataract surgery under local anesthesia / Vljakoviж G, [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2009. – Vol. 47. – P. 62.
16. Лебедев, К.А. Аллергические реакции на местные анестетики и методы их диагностики/ К.А. Лебедев, И.Д. Понякина, А.В. Митронин, Л.Г. Саган, М.Е. Горчаков, М.И. Годунова - 2005. МГМСУ, Москва.
17. Кононенко, Ю. Г. Местное обезболивание в амбулаторной стоматологии / Ю. Г. Кононенко, Н. М. Рожко, Г. П. Рузин. – Москва: Книга плюс, 2004. – 352 с.
18. Bush, W. H. Radiocontrast. Immunol / W. H. Bush, D. P. Swanson // *Allergy Clin. North Am.* – 1995. – Vol. 15. – P. 597-612.
19. Enright, T. The role of a documented allergic profile as risk factor for radiographic contrast media reactions / T. Enright // *Ann. Allergy*. – 1989. – Vol. 62. – P. 303.
20. Новиков, Д. К. Оценка иммунного статуса / Д. К. Новиков, В. И. Новикова. – Москва - Витебск: Нац. академия микологии, 1996. – 282 с.

*Поступила 10.01.2010 г.
Принята в печать 04.03.2010 г.*



ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ

ЖУКОВА Н.П., ДЕЙКАЛО Н.С., АРЕСТОВА И.М., КИСЕЛЕВА Н.И., КОЖАР Е.Д.

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

Резюме. Лейомиома – одно из самых распространенных заболеваний женской половой системы и доброкачественных образований половых органов женщин, около 20% женского населения в возрасте старше 18 лет лишаются матки в результате хирургического лечения. В связи с тем, что гистерэктомия лишает женщину ее специфических функций (менструальной и генеративной) и приводит к значительным изменениям в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, в современной оперативной гинекологии расширяются показания к органосохраняющим оперативным вмешательствам и прослеживается тенденция максимально бережного отношения к матке.

Ключевые слова: лейомиома матки, миомэктомия, гистерорезектоскопия, эмболизация маточных артерий.

Abstract. Leiomyoma is one of the most widespread diseases of female sexual system and benign tumors of genitals of women. About 20% of the female population at the age above 18 years lose the uterus as a result of surgical treatment. As hysterectomy deprives the woman of her specific functions (menstrual and generative) and leads to significant changes in hypothalamohypophysial ovarian system, in modern operative gynecology indications to organ saving surgical interventions expand and the tendency of maximally careful attitude to the uterus is traced.

Миома матки – одна из самых распространенных доброкачественных опухолей женских половых органов, развивающихся из мышечных и соединительнотканых элементов. В зависимости от соотношения мышечной или соединительнотканной структуры эта опухоль ранее имела различные названия: миома, фиброма, фибромиома. В современной гинекологии большинство авторов считают более правильным термин «миома» (лейомиома), так как развитие этой опухоли происходит при гиперплазии мышечных элементов мезенхимального происхождения [1, 2].

По данным зарубежных и отечественных ученых, миомой матки страдают 25-30% женщин старше 35 лет, а в последние годы заболевание все чаще обнаруживается в молодом возрасте (18-35 лет) [3, 4]. Сложившееся ранее представление, что лейомиома матки – это болезнь пременопаузального возраста, привело к тому, что в подавляющем большинстве случаев к моменту постановки диагноза миоматозные узлы достигают больших размеров и требуют оперативного вмешательства. В ряде исследований отмечается, что с момента начала роста миомы до появления первых симптомов заболевания проходит в среднем 6-8 лет. По мнению ряда ученых и по нашему мнению, необходимо ввести ультразвуковое сканирование матки в скрининговое

обследование женщин репродуктивного возраста, начиная с 18-летнего возраста, что позволит уменьшить число оперативных вмешательств по поводу больших размеров миоматозных узлов и сведет лечение данного заболевания преимущественно к консервативному [5, 6].

До настоящего времени около 50-70% больных миомой матки подвергаются оперативному лечению, а данное заболевание продолжает оставаться наиболее частой причиной операций в гинекологии, составляя 80% плановых хирургических вмешательств [7]. Многие исследователи отмечают, что радикальное хирургическое вмешательство имеет для женщины особое значение, так как связано не только с потерей определенного органа, но и с тем, что приводит к необратимому бесплодию, утрате менструальной функции, значительным изменениям в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, вегетососудистым и психоэмоциональным расстройствам. Кроме того, многие женщины связывают с операцией на половых органах потерю сексуальности, женской привлекательности, молодости [8, 9, 10].

В современной оперативной гинекологии прослеживается тенденция максимально бережного отношения к матке. Большинство клиницистов подчеркивают важность выполнения органосберегающих операций не только с целью сохранения репродуктивной функции, но и исходного «качества» жизни [3, 4].

В нашей стране буквально до 80-х годов XX века гинекологам практически не приходилось выбирать метод терапии после постановки диагноза «миома матки». Гистерэктомия являлась основной тактикой лечения данного заболевания и лишь изредка, для сохранения репродуктивной функции, молодым женщинам выполнялась консервативная миомэктомия. При этом показаниями к экстирпации матки являлись возраст женщин (старше 45 лет); наличие фоновых заболеваний шейки матки (истинных эрозий, эктопий), а также ее деформации вследствие старых послеродовых разрывов и изменений, связанных с диатермокоагуляцией или криодеструкцией; фолликулярные кисты яичников; простая ги-

перплазия эндометрия (без проведения попытки консервативного лечения). При возрасте женщины после 48 лет вообще рекомендовалось удалять матку с придатками. Такой подход оправдан лишь с позиции «нет органа – нет проблемы» и был продиктован с позиции онкологической настороженности и поддерживался онкологами, с точки зрения которых консервативная миомэктомия, а также надвлагалищная ампутация матки обуславливали риск развития саркомы матки и рака шейки матки в оставленном органе и значительные трудности при последующем лечении данных заболеваний [11].

Согласно рекомендациям Американского общества акушеров-гинекологов показания к гистерэктомии при миоме матки должны рассматриваться лишь при наличии, по крайней мере, одного из следующих условий:

- бессимптомные миомы больших размеров, которые пальпируются через живот и вызывают дискомфорт у пациентки;
- выраженные маточные кровотечения: профузное кровотечение, или обильное выделение сгустков крови, а также повторные затяжные менструации продолжительностью более 8 дней;
- анемия, обусловленная острой кровопотерей;
- дискомфорт в области малого таза, вызванный миоматозными узлами; острая выраженная боль; постоянные ощущения давления внизу живота или в пояснице; на мочевой пузырь с частыми позывами на мочеиспускание, не связанными с инфекциями мочевых путей; на прямую кишку с нарушениями акта дефекации.

Данная операция противопоказана, если женщина стремится сохранить репродуктивную функцию (в таких случаях целесообразна миомэктомия), и не рекомендуется при бессимптомных миомах размерами менее 12 недель беременности [12, 13].

Следовательно, необходимо дифференцированно подходить к выбору лечения для каждой конкретной пациентки и как можно реже прибегать к радикальным хирургическим вмешательствам. Если есть хоть малейшая возможность, необходимо ее использовать для

сохранения репродуктивной системы женщины. Особенно это актуально в отношении молодых, еще не рожавших женщин. Современные исследования в области этиологии и патогенеза данного заболевания позволили поставить на первое место консервативную терапию и эндоскопическую хирургию, что уже сократило число пациенток, подвергшихся гистерэктомии. Но подобная лечебная тактика применяется еще не повсеместно.

Большинство авторов считают миомэктомию более щадящей операцией, поскольку она предусматривает сохранение матки, и рекомендуют отдавать ей предпочтение, если пациентка хочет сохранить менструальную и репродуктивную функции [14, 15, 16]. Однако иногда при хаотическом расположении множественных узлов целесообразность сохранения органа весьма сомнительна. Кроме того, некоторые авторы считают, что миомэктомия сравнительно с гистерэктомией сопровождается большей кровопотерей и во время нее чаще возникает необходимость в гемотрансфузии (что, естественно, увеличивает общий риск вмешательства). По мнению этих исследователей, пациентки, перенесшие консервативную миомэктомию множественных интерстициальных миоматозных узлов, больше страдают от боли, дольше выздоравливают и требуют более продолжительной госпитализации [17, 18, 19].

По нашему мнению, эти оценки в определенной мере дискуссионны. Однако значительное число исследователей отмечают, что до 25% женщин, перенесших консервативную операцию, особенно при множественных узлах, в дальнейшем нуждаются в гистерэктомии в связи с повторным ростом опухоли [3, 17]. Известно, что даже при неосложненных миомэктомиях риск развития рубцовых изменений матки и других органов малого таза весьма высок, что может вызвать бесплодие, а при развивающейся впоследствии беременности повышен риск разрыва матки.

В настоящее время существуют следующие виды органосохраняющих оперативных вмешательств по поводу лейомиомы матки:

- лапароскопическая миомэктомия;
- гистероскопическая миомэктомия;

- лапаротомия с миомэктомией;
- эмболизация маточных артерий.

Миомэктомия представляет собой энуклеацию – «вылушивание» миоматозных узлов и наиболее часто применяется при субсерозном расположении узлов или интерстициальном – с тенденцией к субсерозному росту. Данная операция может выполняться путем лапаротомического и лапароскопического доступа, требует общего наркоза и пребывания в стационаре в течение 3-10 дней. Перед операцией назначается 6-месячный курс индукторами регрессии миоматозных узлов (гозерелин, гестринон) для уменьшения размеров узлов и снижения кровопотери во время операции. Полное восстановление (при неосложненном течении послеоперационного периода) занимает 2-3 недели. При этом миомэктомия не гарантирует отсутствие рецидива опухоли, хотя использование современных консервативных методов лечения дает возможность свести риск повторения заболевания к минимуму.

В современной гинекологии консервативную миомэктомию производят при помощи лапароскопического доступа. Преимуществами такого хирургического вмешательства являются: уменьшение операционной травмы и, как следствие, спаечного процесса, хороший косметический эффект. При лапароскопии легче протекает послеоперационный период, быстрее восстанавливается работоспособность. Противопоказаниями для лапароскопической миомэктомии являются любые заболевания, при которых противопоказано повышение давления в брюшной полости и положение Тренделенбурга в течение длительного времени; множественные лейомиомы; больше трех миоматозных узлов диаметром более 5 см; размер матки более 16 недель беременности; миоматозный узел диаметром более 15 см. Лапаротомия с миомэктомией применяется как альтернатива лапароскопической методике, при отсутствии данного оборудования в клинике или соответствующих размерах и количестве миоматозных узлов [20, 21].

Миоммиометрэктомия и реконструктивное восстановление матки являются одним из вариантов органосохраняющих операций.

Оперативное вмешательство выполняется лапаротомическим доступом. При этом производят не только иссечение миоматозных узлов, разросшихся в стенках матки, но и реконструкцию и моделирование матки из сохраненных, свободных от миоматозной ткани подслизисто-мышечно-серозных лоскутов матки, что позволяет сохранить менструальную, а иногда и репродуктивную функции.

Одним из малоинвазивных методов лечения миом является миомэктомия с использованием гистероскопии. Перед операцией назначается 3-6-месячный курс аналогов гонадотропин-рилизинг-гормонов (гозерелин, гестринон). Данный вид оперативного вмешательства был разработан специально для лечения субмукозных миоматозных узлов у женщин, которым необходимо сохранить матку для дальнейшего наступления беременности. Этот метод дает хорошие результаты, с его помощью миома иссекается за один сеанс с помощью лазера или электропетли при визуальном контроле врача. Такая операция может проводиться под местной анестезией и не требует длительной госпитализации, как того требует традиционная миомэктомия. Противопоказаниями для гистерорезектоскопии являются глубина полости матки более 12 см; подозрение на гиперплазию или аденокарциному эндометрия; инфекция верхних и нижних отделов гениталий; тяжелые заболевания печени, почек и сердца (риск гиперволемии); подозрение на лейомиосаркому.

В настоящее время разработан еще один малоинвазивный метод лечения – чрезкатетерная эмболизация миоматозных узлов, при котором узел лишается кровоснабжения и подвергается регрессу без малейшего вреда для матки в целом. Под влиянием эмболизации маточных артерий возникает некроз миоматозных узлов, при этом неизменный миометрий страдает в меньшей степени, что объясняется богатым коллатеральным кровоснабжением мышц матки.

Эмболизации маточных артерий используется в медицине последние два десятилетия в качестве метода остановки послеродовых кровотечений и в других акушерско-гинекологических ситуациях. Данный метод

терапии лейомиомы матки был предложен в 1990 году Jacques Ravina, который использовал эмболизацию маточных артерий в качестве подготовительного этапа перед операцией удаления матки. Затем он предложил использовать эмболизацию маточных артерий в качестве самостоятельного метода лечения.

По мнению ряда авторов, эмболизация маточных артерий показана при любых размерах и локализации узлов, исключения составляют лейомиомы на ножке и подозрение на злокачественный процесс в гениталиях. Кроме того, эта операция противопоказана при почечной недостаточности, воспалительном процессе в органах малого таза, наличии венозно-артериального порока развития, васкулита, аллергии на контрастное вещество и неуправляемой коагулопатии. Однако данный вид малоинвазивного вмешательства привлекателен тем, что в случае отсутствия эффекта от эмболизации маточных артерий можно использовать другие методы лечения больных лейомиомой матки, а возможные хирургические вмешательства выполняются при этом со снижением риска повышенной кровопотери [22]. Тем не менее, этот метод все еще остается экспериментальным и широко не применяется. Проводятся исследования результатов эмболизации в отношении фертильности и рецидивирования узлов [23].

Таким образом, в современной оперативной гинекологии прослеживается четкая тенденция бережного отношения к матке, что достигается расширением показаний к органосохраняющим операциям.

Литература

1. Тихомиров, А.Л. Современные принципы диагностики, лечения и профилактики лейомиомы матки / А.Л. Тихомиров, В.Н. Серов // Русский Медицинский Журнал. – 2000. – №11. – С.473-476.
2. Шиляев, А.Ю. Лейомиома матки / А.Ю. Шиляев // Гинекология. – 2005. – №1. – С.65-70.
3. Stovall, D.W. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles / D.W. Stovall., S.B. Parrish // Hum. Reprod. – 1997. – № 13. – P. 192-197.
4. Дивакова, Т.С. Миома матки: этиология, патогенез, ультрасонографическая диагностика / Т.С. Дивакова, Н.С. Ивкова, С.Е. Медведская // Охрана материнства и детства. – 2005. – № 1(6). – С.40-49.

5. Кулаков, В.И. Гистерэктомия и здоровье женщины / В.И. Кулаков, Л.В. Адамян, С.И. Аскольская. - М., 1999. - 324 с.
6. Краснополяский, В.И. Хирургическая коррекция репродуктивной функции при миоме матки: учебное пособие/ В.И.Краснополяский [и др.]. - Москва. - 2004. - 12 с.
7. Краснова, И.А. Диагностика и оперативное лечение миомы матки/ И.А.Краснова, В.Г.Бреусенко // Акуш. и гинекол. - 2003. - №2. - С.45-50.
8. Li, T.C., Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery/ T.C.Li, R.Mortimer, L.D.Cooke // Hum. Reprod. - 1999. - Vol. 14, № 7. - P.1735-1740
9. Вихляева, Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки/ Е.М. Вихляева. - М.: МЕД-пресс-информ. - 2004. - 312 с.
10. Психозомональное состояние женщин после гистерэктомии/Л.В. Адамян [и др.]/Акуш. и гинекол. - 1999. - № 1. - С. 35-38.
11. Вишневская, Е.Е. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов/ Е.Е.Вишневская. - Мн.: Выш.шк. - 2002. - 416 с.
12. Bergqvist, I.A. Hormonal regulation of uterine fibromiomas and effects of gonadotropin-releasing hormone antagonist treatment/ I.A. Bergqvist //Hum. Reprod. - 1995. - №10. - P. 446-452.
13. Stewart, E.A. Predictors of subsequent surgery for uterine leiomyomata after abdominal myomectomy/ E.A.Stewart [et al.] // Obstet. Gynecol. - 2002. - № 99 (3). - P.426-432.
14. Тихомиров, А.Л.Применение левоноргестрел-рилизинг-системы в комплексном лечении миомы матки/А.Л.Тихомиров, Е.В.Залеева// Гинекология. - 2005. - №1. - С.63-65
15. Адамян, Л.В. Лапароскопия и гистерорезектоскопия в хирургическом лечении миомы матки у женщин детородного возраста/ Л.В. Адамян //Акушерство и гинекология. - 1997. - № 3. - С. 40-43.
16. Лапароскопия в гинекологии/Под ред. Г.М.Савельевой, И.В. Федоровой. - М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. - 328 с.
17. Савицкий, Г.А. Миома матки/Г.А.Савицкий, А. Г. Савицкий. - СПб.: «ЭЛБИ-СПб». - 2000. - С.90-139.
18. Stovall, D.W. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles/ D.W.Stovall, S.B.Parrish //Hum. Reprod. - 1997. - № 13. - P.192-197.
19. Darai, F. Fertility after laparoscopic myomectomy: preliminary results/ F.Darai, H.Dechaud //Hum. Reprod. - 1997. - №12. - P. 34 -18.
20. Seiner, P. Ultrasound evaluation of uterine wound healing following laparoscopic myomectomy: preliminary results/ P.Seiner, P.Gaglioti, E.Volpi// Hum. Reprod. - 1999. - № 14. - P. 2460-2463.
21. Азиев, О.В. Лапароскопическая миомэктомия у пациенток репродуктивного возраста/ О.В. Азиев / / Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. - 1996. - № 4.- С.58-59
22. Давыдов, А.И. Эмболизация маточных артерий: спорные и нерешенные проблемы/ А.И.Давыдов [и др.]/Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2009. - Т.8, № 3. - С. 80-85.
23. Краснополяская, К.В. Использование ЭКО и ПЭ у больных миомой матки небольших размеров/ К.В.Краснополяская, Л.Г.Сичинава, А.С.Калугина/ / Акуш. и гинекол. - 2000. - №1. - С. 56-58.

Поступила 22.01.2010 г.

Принята в печать 04.03.2010 г.

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ СПЕЦИФИЧЕСКИМИ АНТИТЕЛАМИ К ПИЩЕВЫМ АЛЛЕРГЕНАМ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

АСИРЯН Е.Г.

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

Резюме. Целью нашей работы явилось выявление специфических антител различных классов (Е, G, А) к основным пищевым аллергенам в сыворотке крови у детей с atopическим дерматитом. В ходе работы было обследовано 68 детей с atopическим дерматитом. При обследовании детей использовались клинические и лабораторные методы диагностики, уровень специфических антител определялся методом иммуноферментного анализа. Всем пациентам были определены специфические антитела при поступлении в стационар, у 28 детей уровень антител определялся до и после лечения. В результате проведенного исследования были выявлены корреляционные взаимосвязи между специфическими антителами до и после лечения.

Ключевые слова: atopический дерматит, антитела, пищевые аллергены.

Abstract. The aim of our research work was the revealing of specific antibodies of different classes (E, G, A) to main food allergens in blood serum of children with atopic dermatitis. During this research 68 children with atopic dermatitis were investigated. While examining the children clinical and laboratory methods were used. The level of specific antibodies was determined by means of immunoenzyme analysis. Specific antibodies were determined in all children on their admission to the hospital and in 28 children antibodies level was determined before and after therapy. As a result of the conducted research the correlation between specific antibodies before and after therapy was revealed.

Аллергены – это антигены или гаптены, способные индуцировать аллергические реакции при повторном проникновении в сенсibilизированный организм [1]. Наиболее выраженной аллергенной активностью обладают пищевые продукты белкового происхождения (животные и растительные белки), однако любая пища может вызывать аллергическую реакцию. Жиры, углеводы, микроэлементы чаще являются причиной псевдоаллергических реакций [2].

При обследовании детей с АД определены основные пищевые аллергены (коровье молоко, яйцо, арахис, соя, пшеница, лесные орехи, рыба и моллюски), которые практически в 85% случаев приводят к развитию пищевой аллергии [3,4].

Коровье молоко является наиболее аллергенным пищевым продуктом. Повышение жирности молока и увеличение содержания белка усиливают его аллергенные свойства. Однако наиболее аллергенными свойствами обладают белковые фракции. В коровьем молоке содержится от 2,8 до 4,1 г белка на 100 мл. β -лактоглобулин коровьего молока считается наиболее аллергенным, особенно для детей, так как

он отсутствует в женском молоке [5]. Частота аллергических реакций на в-лактоглобулин составляет 60-70% [4, 6].

Белок куриного яйца содержит, по крайней мере, четыре аллергена: овальбумин, овомукоид, кональбумин, лизоцим. Сенсibilизация к яйцу и аэроаллергенам, выявляемая в раннем возрасте у детей с АД, является убедительным фактором риска развития у них в дальнейшем бронхиальной астмы [7]. При аллергии на белок куриного яйца иногда выявляется одновременно непереносимость куриного мяса и повышенная чувствительность к перу подушки. Белок ветеллин, содержащийся в желтке яйца, характеризуется менее выраженными аллергенными свойствами. Иногда наблюдается избирательная непереносимость белка или желтка яиц [5].

Рыба обладает выраженной алергизирующей активностью в связи с содержанием множества антигенов. Аллергические реакции могут выявляться как на сырую, так и на вареную и жареную рыбу, так как многие из аллергенов рыбы термостабильны. Нередко одновременно с аллергией к рыбе наблюдается повышенная чувствительность к ракам, крабам, креветкам и продуктам, приготовленным из них [2]. При варке рыбы аллергенные фракции не разрушаются, а могут поступать в пары и индуцировать приступ удушья [5].

Все цитрусовые имеют общие аллергены, в связи с этим между ними могут наблюдаться перекрестные реакции. Аллергенные свойства, обнаруженные в кожуре некоторых сортов яблок, груш, винограда и других плодов, связаны с их обработкой ядохимикатами [1,2].

Целью нашего исследования явилось выявление специфических антител у детей при atopическом дерматите к основным пищевым аллергенам, а также выявление динамики уровня специфических антител в процессе лечения.

Методы

Нами были обследованы 68 детей с atopическим дерматитом от 5 до 15 лет на базе алергологического отделения Витебской детской областной клинической больницы. Ди-

агноз atopического дерматита был выставлен на основании данных анамнеза жизни, заболевания, результатов лабораторных и инструментальных исследований, для определения степени тяжести использовалась шкала SCORAD. У 26 (38,2%) детей наблюдалось легкое течение atopического дерматита, 37 (54,4%) детей находились в стационаре по поводу atopического дерматита средней степени тяжести, 5 (7,4%) детей имели тяжелое течение данного заболевания. У 42 (61,8%) пациентов из обследуемой группы была выявлена сопутствующая патология. Из сопутствующих заболеваний следует отметить бронхиальную астму (22,8%), аллергический ринит (7,02%), крапивницу (3,51%), рецидивирующий обструктивный бронхит (7,89%). Патология со стороны желудочно-кишечного тракта выявлялась у 24 (35,3%) детей.

У всех детей в сыворотке крови иммуноферментным методом определяли специфические антитела класса E, G, A к пищевым аллергенам (коровье молоко, яйцо, рыба, цитрусовые). Для получения сопоставимых результатов различных серий опытов и исключения зависимости от активности компонентов иммуноферментной реакции результаты ИФА выражали в условных единицах (EU, Elisa Units) [8, 9]. Результаты менее 300 EU мы считали отрицательными, от 300 EU до 600 EU – сомнительными, выше 600 EU – положительными. При обработке полученных данных были использованы общепринятые методы статистики с использованием компьютерной программы (STATISTIKA 6.0).

Результаты и обсуждения

При определении специфических антител к пищевым аллергенам (белок куриного яйца, молоко, рыба, мандарин) в сыворотке крови у детей с atopическим дерматитом были получены следующие результаты.

Положительный уровень специфических антител класса IgE к белку куриного яйца выявлялся у 29,4% (20) детей. Специфические антитела класса IgG к данному аллергену выявлялись у 33,8% (23) детей. Наибольшее количество положительных результатов опреде-

лялось при выявлении специфических антител класса IgA – 44,1% (30) детей.

При определении уровня специфических антител класса IgE в сыворотке крови к молоку было установлено, что положительный уровень выявлялся у 41,2% (28) обследованных детей. Уровень специфических антител класса IgG более 600 EU определялся у 47,1% (32) детей. Наибольшее число положительных результатов было получено при определении специфических антител класса IgA – 55,9% (38) детей.

Уровень антител класса IgE к аллергену рыбы более 600 EU выявлялся у 38,2% (26) детей. У 36,8% (25) детей был выявлен положительный уровень специфических антител класса IgG. Положительный уровень специфических антител класса IgA выявлялся у 47,1% (32) детей.

При определении специфических антител класса IgE к аллергену мандарина у 54,4% (37) обследуемых детей были получены положительные результаты. Положительный уровень специфических антител класса IgG был выявлен у 42,6% (29) детей. Специфические антитела класса IgA в сыворотке крови выявлялись у 45,59% (31) детей (таблица 1).

Таким образом, из представленных данных видно, что наиболее часто положительный уровень выявляется при определении специфических антител класса IgA ко всем аллергенам, за исключением цитрусовых. При выявлении специфических антител к цитрусовым (мандарин) наиболее часто выявлялись специфические антитела класса IgE.

У 28 детей нами были определены уровни активности специфических антител к пищевым аллергенам в сыворотке крови до и после проведенного лечения.

При определении специфических антител различных классов к белку коровьего молока были получены следующие результаты. Средний уровень корреляции был выявлен между антителами класса IgE до и после лечения ($r = 0,5047$ ($p < 0,01$)). Коррелировали между собой и антитела класса IgG, где отмечался высокий уровень корреляционной зависимости: $r = 0,6746$ ($p < 0,01$).

При определении специфических антител класса IgE к белку куриного яйца был выявлен высокий уровень корреляционной зависимости между уровнем антител до и после лечения ($r = 0,866$ ($p < 0,01$)). Высокий уровень корреляции выявлялся при определении специфических антител класса IgG ($r = 0,7912$ ($p < 0,01$)). Между антителами различных классов к данному аллергену также были выявлены закономерности. Так, уровень специфических антител класса IgE после лечения коррелировал с уровнем антител класса IgA после лечения, однако мера корреляционной зависимости является средней ($r = 0,568$, $p < 0,01$). Уровни антител класса IgG и IgA до проведения лечения также коррелируют между собой ($r = 0,5039$, $p < 0,01$).

Специфические антитела различных классов к рыбе также коррелировали между собой. Степень корреляции специфических антител класса IgE до и после лечения была средней ($r = 0,5622$, $p < 0,01$). Более высокий уровень наблюдался при выявлении антител класса IgG ($r = 0,6654$, $p < 0,01$). Средняя степень корреляционной зависимости была также выявлена при определении специфических антител класса IgA ($r = 0,4346$, $p < 0,05$). Средняя корреляция отмечена между специфическими антителами класса IgE к различным пищевым аллергенам. Так, уровень антител класса IgE к

Таблица 1

Спектр антител к пищевым аллергенам в сыворотке крови у детей с атопическим дерматитом (n=68)

	Ig E	Ig G	Ig A
Яйцо	29,4% (20)	33,8% (23)	44,1% (30)
Молоко	41,2% (28)	47,1% (32)	55,9% (38)
Рыба	38,2% (26)	36,8% (25)	47,1% (32)
Мандарин	54,4% (37)	42,6% (29)	45,59% (31)

Таблица 2

Уровни корреляции между специфическими антителами E, G, A по методу Спирмена (n=28)

Аллергены	Специфические антитела	Коэффициент корреляции (r)	Достоверность различий (p)
Молоко	IgE ₁ / IgE ₂	+0,5047	p<0,01
	IgG ₁ / IgG ₂	+0,6747	p<0,01
Яйцо	IgE ₁ / IgE ₂	+0,8660	p<0,01
	IgG ₁ / IgG ₂	+0,7913	p<0,01
	IgG ₁ / IgA ₁	+0,5039	p<0,01
Рыба	IgE ₂ / IgA ₂	+0,5680	p<0,01
	IgE ₁ / IgE ₂	+0,5622	p<0,01
	IgG ₁ / IgG ₂	+0,6655	p<0,01
	IgA ₁ / IgA ₂	+0,4346	p<0,05
Цитрусовые	IgE ₁ / IgE ₂	+0,7709	p<0,01
	IgG ₁ / IgG ₂	+0,7367	p<0,01
	IgA ₁ / IgA ₂	+0,6528	p<0,01

Примечание: IgE₁, IgG₁, IgA₁ – специфические антитела до лечения; IgE₂, IgG₂, IgA₂ – специфические антитела после проведенного лечения.

рыбе коррелировал с антителами этого же класса к мандарину ($r = 0,4297$, $p < 0,01$), а также с антителами к молоку ($r = 0,5441$, $p < 0,01$). Следует также отметить, что после проведенного лечения уровень специфических антител класса E к рыбе и яйцу также коррелировали между собой, однако степень этой зависимости была низкой ($r = 0,3857$, $p < 0,01$).

Специфические антитела различных классов к цитрусовым (мандарин) также коррелировали между собой. Так, выявлялся высокий уровень корреляции между антителами класса IgE до и после лечения ($r = 0,7709$, $p < 0,01$), а также антителами класса IgG ($r = 0,7367$, $p < 0,01$). Антитела класса IgA к данному аллергену также коррелировали между собой ($r = 0,6528$, $p < 0,01$). Антитела разных классов к цитрусовым также коррелировали до проведенного лечения. Средний уровень корреляции выявлялся между антителами класса IgE и IgG ($r = 0,4614$, $p < 0,01$), а также между антителами IgE и IgA ($r = 0,3788$, $p < 0,01$) (таблица 2).

Анализируя полученные данные, видно, что специфические антитела одного класса, выявленные до и после лечения, коррелируют между собой. В ряде случаев выявляется корреляция между антителами одного класса к различным аллергенам не обладающим антигенным родством. Вероятно, в совокупности эти данные указывают на возможность

существования некоторого общего механизма, определяющего развитие аллергических реакций на самые различные группы продуктов. По данным ряда авторов, этот механизм, вероятно, может быть связан с увеличенной проницаемостью кишечного барьера для макромолекул пищи [10, 11, 12].

Заключение

1. В сыворотке крови детей, больных атопическим дерматитом, выявляются специфические антитела класса E, G, A к пищевым аллергенам.

2. Положительный уровень специфических антител класса A выявляется наиболее часто к молоку, белку куриного яйца, рыбе. Специфические антитела класса E наиболее часто определялись к цитрусовым (мандарин).

3. При определении специфических антител к пищевым аллергенам до и после лечения было выявлено, что они положительно коррелируют между собой, определялась сильная или средняя корреляционная зависимость.

Литература

1. Новиков, Д. К. Медицинская иммунология / Д. К. Новиков. – Минск: Высшая школа, 2005. – 303 с.
2. Дранник, Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. – Москва: «Мед. информ. агентство», 2003. – 603 с.

3. Sampson, H. A. Food allergy / H. A. Sampson // J. Allergy Clin. Immunol. - 2003. - Vol. 111. - P. 540-547.
4. Баранов, А. А.. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика: научно-практическая программа / А. А. Баранов. - М., 2000. - 76 с.
5. Новиков, Д. К. Клиническая аллергология / Д. К. Новиков. - Минск: Высшая школа, 1991. - 523 с.
6. Sampson, H. A. AGA technical Review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disorders / H. A. Sampson, S. H. Sicherer, A. H. Birnbaum // American Gast. Association. Gastroenterology. - 2001. - Vol. 120. - P. 1026-1040.
7. Мачарадзе, Д. Ш. Роль пищевой аллергии при атопическом дерматите у детей / Д. Ш. Мачарадзе // Педиатрия. - 2004. - № 4. - С. 65-71.
8. Новиков, П. Д. Изотипический спектр антител к пневмококку при бронхитах у детей / П. Д. Новиков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 1999. - № 1. - С. 86-91.
9. Новикова, Н. Д. Спектр антител к бытовым и эпидермальным аллергенам в слюне и сыворотке крови детей с бронхиальной астмой / Н. Д. Новикова, П. Д. Новиков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2003. - № 4. - С. 46-51.
10. Иммунохимические методы в диагностике и обосновании элиминационной диетотерапии пищевой непереносимости у детей / И. В. Гмошинский [и др.] // Педиатрия. - 1998. - № 5. - С. 50-56.
11. Pediatr. Med. Chir / V. A. Caiulo Cortigiani [et al.]. - 1990. - Vol. 12, N 5. - P. 463-465.
12. Saalman K., Dahlgren U.I., Fallstrom S.P. // Scand. J. Immunol. - 1995. - Vol. 42, N 1. - P. 140-146.

*Поступила 02.01.2010 г.
Принята в печать 04.03.2010 г.*



ВЛИЯНИЕ ДИАЗЕПАМА НА ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНЬЕВ ИММУНИТЕТА В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

НИКИТИНА Е.В.

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

Резюме. Изучено влияние диазепама на показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета в зависимости от изменения показателей функциональной активности вегетативной нервной системы и гипоталамо-надпочечниковой системы в предоперационном периоде. Обследовано 45 больных. Установлено, что в предоперационном периоде у больных с преобладанием парасимпатотонии с низкой вегетативной реактивностью наблюдается достоверное снижение изученных показателей Т-клеточного звена иммунитета (Т-лимфоциты общие, Т-лимфоциты активные, Тл29°C, Тл4°C) и умеренное повышение содержания АКТГ. Показатели гуморального звена иммунитета достоверно не изменились. На фоне двухсуточного приёма инъекций диазепама в предоперационном периоде у пациентов с исходным преобладанием парасимпатотонии и низкой вегетативной реактивностью обнаружено заметное снижение парасимпатического звена регуляции, АКТГ, повышение вегетативной реактивности и достоверное повышение показателей Т-клеточного звена иммунитета (Т-лимфоциты общие, Т-лимфоциты активные, Тл29°C). Показатели гуморального звена иммунитета на фоне двухсуточного приёма диазепама достоверно не изменились.

Ключевые слова: диазепам, иммунитет, предоперационный стресс, вегетативная реактивность.

Abstract. The influence of diazepam on indices of cellular and humoral links of immunity depending on the change of indices of functional activity of vegetative nervous system and hypophysis-adrenal system in the preoperative period was studied. 45 patients were examined. It was determined that in the preoperative period in patients with the prevalence of parasympathotonia with low vegetative reactivity reliable decrease in the studied indices of the T-cellular link of immunity (T-lymphocytes general, T-lymphocytes active, T-lymphocytes 29°C, T-lymphocytes 4°C) and moderate increase of ACTH content are observed. Indices of humoral link of immunity did not change reliably. Against the background of two-day administration of diazepam injections in the preoperative period in patients with the initial prevalence of parasympathotonia and low vegetative reactivity marked decrease in the parasympathetic link of regulation, ACTH, increase of vegetative reactivity and reliable increase of indices of the T-cellular link of immunity (T-lymphocytes general, T-lymphocytes active, T-lymphocytes 29°C) were revealed. Indices of humoral link of immunity against the background of two-day administration of diazepam did not change reliably.

О общеизвестно супрессивное влияние хирургической агрессии на показатели иммунитета. В комплекс подготовки пациента к анестезии и операции входит не только коррекция функций сердечно-сосу-

дистой и дыхательной систем организма, но и нейроэндокринной и иммунной [1]. Оценка состояния нейроэндокринной и иммунной систем в экстремальных условиях вызывает определённые трудности, это связано со сложным иерархическим механизмом взаимодействия между этими системами [2].

Согласно литературным данным, одной из причин супрессивного действия на систе-

му иммунитета являются стрессовые условия [3]. В механизме супрессии системы иммунитета важную роль играет функциональная активность вегетативной нервной системы (ВНС) и гипофизарно-надпочечниковой системы [4].

Поэтому проблема коррекции функциональной активности ВНС и гипофизарно-надпочечниковой системы с целью защиты системы иммунитета в экстремальных условиях является актуальной.

Целью нашего исследования явилось изучение анксиолитического эффекта диазепама на показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета в предоперационном периоде.

Методы

В предоперационном периоде обследовано 45 пациентов травматологического и хирургического профилей (из них 39 пациентов с различными переломами верхних и нижних конечностей, 4 пациента с послеоперационными вентральными грыжами, 2 пациента с варикозной болезнью нижних конечностей), без гнойно-септических осложнений. Пациентами были мужчины и женщины в возрасте от 16 до 61 года, госпитализированные для планового оперативного вмешательства. Исследование проводилось с письменного согласия всех пациентов.

В день поступления в стационар для планового оперативного вмешательства у всех пациентов определяли функциональное состояние ВНС, гипофизарно-надпочечниковой системы, показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

При этом всех пациентов разделили на 2 группы:

I группу (n = 22) составили пациенты, которые не получали инъекции диазепама в предоперационном периоде;

II группу (n = 23) составили больные, которые после исследования исходного функционального состояния ВНС, гипофизарно-надпочечниковой системы и показателей системы иммунитета в течение всего предоперационного периода (2 суток) получали внутримышечные инъекции 0,5% раствора диазепама по 2 мл. 2 раза в сутки, утром и вечером.

За 2 часа до операции у пациентов обеих групп повторно определяли функциональное состояние ВНС, показатели гипофизарно-надпочечниковой системы, клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

О функциональном состоянии ВНС судили по вегетативному индексу Кердо (ВИ) и индексу минутного объема крови (QVm) [5].

ВИ указывает на вегетативную направленность – преобладание парасимпатотонии или симпатотонии.

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

QVm характеризует вегетативную реактивность.

$QVm = (АД_с - АД_д) \times ЧСС / (АД_{с\text{ норм}} - АД_{д\text{ норм}}) \times ЧСС_{\text{норм}}$, где в числителе показатели систолического ($АД_с$) и диастолического ($АД_д$) давления и ЧСС конкретного пациента, а в знаменателе – «нормальные» показатели гемодинамики из таблицы Кассирского в зависимости от возраста и пола. В норме и в покое $QVm \approx 1,0$.

Забор крови для определения показателей иммунитета, активности гипофизарно-надпочечниковой системы проводили сразу после определения вегетативного статуса пациентов.

О функциональном состоянии гипофизарно-надпочечниковой системы судили по содержанию в плазме крови больных АКТГ и кортизола. Содержание АКТГ и кортизола определяли радиоиммунным методом с помощью автоматического гамма – счётчика «Визард» финской фирмы «Pribori Oy». Для определения АКТГ использовали тест – систему чешской фирмы «Immunotech», для определения кортизола использовали белорусскую тест – систему УП «ХОПИБОХ Национальной академии наук Беларуси».

Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета определяли при помощи следующих методик. Общее количество Т-лим-

фоцитов (Тл общ) определяли методом спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана. Т-лимфоциты «активные» (Тл акт) определяли способом спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана в активном тесте. Количество субпопуляций Т-лимфоцитов исследовали по экспрессии рецепторов к эритроцитам барана при различных температурных режимах – Т-лимфоциты при 29°C (Тл 29°C) и Т-лимфоциты при 4°C (Тл 4°C).

Вычисляли иммунорегуляторный индекс (ИРИ = Тл 29°C/Тл 4°C).

Количество В-лимфоцитов изучали методом спонтанного розеткообразования с эритроцитами мыши. Количественное определение иммуноглобулинов проводили с помощью метода радиальной иммунодиффузии в геле (по Манчини) с использованием диагностических моноспецифических сывороток против IgG (H+L), IgG (H), IgM (H), IgA (H) человеческих сухих, производителем которых является российская фирма ФГУП «НПО «Микроген», г. Нижний Новгород.

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

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

Результаты и обсуждение

При анализе полученных результатов у пациентов I группы ко дню операции была отмечена чёткая тенденция к нарастанию парасимпатотонии и снижению вегетативной реактивности (таблица 1), что объясняли наличием признаков истощения нервной системы в экстремальных условиях [6] и активацией трофотропных влияний для адаптации к экстремальным условиям [7]. Указанные изменения можно считать результатом адаптации на низком функциональном уровне [8]. При этом отмечено существенное повышение показате-

лей АКТГ со снижением кортизола, что связано со снижением чувствительности коры надпочечников к АКТГ в результате нарушения функциональных взаимоотношений между гипотизмом и надпочечниками на фоне истощения нервной системы в условиях стресса [9].

У пациентов I группы ко дню операции наблюдали достоверное ($p < 0,05$) снижение показателей всего Т-клеточного звена иммунитета, что связано со снижением рециркуляции крови [10], характерным при преобладании парасимпатотонии и низких показателей QVm [6]. За 2 часа до операции наблюдали отрицательную достоверную корреляцию ($r = -0,44$; $p < 0,05$) между величинами ВИ и АКТГ, а также отрицательную достоверную корреляцию ($r = -0,499$; $p < 0,05$) между QVm и ИРИ. Полученная отрицательная корреляция между ВИ и АКТГ связана с тем, что при увеличении ВИ (преобладании симпатотонии) в предоперационном периоде содержание АКТГ снижается, а показатели кортизола увеличиваются [6]. Кроме того, отрицательная корреляция между QVm и ИРИ связана с более выраженным, по сравнению с Тл 29°C, снижением количества Тл 4°C ко дню операции, в результате чего ИРИ у больных I группы значительно увеличился. Согласно литературным данным [3, 11], в экстремальных условиях в первую очередь и в большей степени супрессии подвергаются Тл 4°C.

Анализируя результаты, полученные у пациентов II группы, ко дню операции на фоне терапии диазепамом наблюдали выраженное снижение парасимпатотонии и тенденцию к увеличению вегетативной реактивности. Согласно литературным данным [12], в условиях покоя парасимпатический и симпатический отделы ВНС проявляют функциональный синергизм, тогда как в экстремальных условиях между отделами ВНС при их одновременной активации может проявляться функциональный антагонизм. В силу влияния ряда генетических и филогенетических факторов в экстремальных условиях отмечается преобладание парасимпатического или симпатического звена нервной регуляции. Основной причиной парасимпатического преобладания в экстремальных условиях является истощение нервной

Таблица 1

Изменения функциональной активности вегетативной нервной системы, гипоталамико-надпочечниковой системы и Т-клеточного звена иммунитета в предоперационном периоде на фоне приёма диазепама и без него

Показатели	I группа (n=22)			II группа (n=23)			P
	Среднее значение	Медиана	Станд. отклон.	Среднее значение	Медиана	Станд. отклон.	
ВИ/с	-1,05	0,09	19,74	-12,30	-7,14	25,77	P > 0,05
ВИ/2	-2,87	1,50	18,05	-6,32	0	17,02	P > 0,05
QVm/с	1,07	0,94	0,38	0,99	0,98	0,30	P > 0,05
QVm/2	0,95	0,91	0,25	1,08	1,12	0,26	P > 0,05
АКТГ/с, pg/ml	13,26	11,58	9,84	11,76	12,91	8,35	P > 0,05
АКТГ/2, pg/ml	15,67	11,87	10,90	9,50	9,20	5,95	P > 0,05
Кортизол/с, nmol/l	500,82	524,38	154,16	437,24	430,71	146,17	P > 0,05
Кортизол/2, nmol/l	445,73	396,57	185,67	403,83	401,66	85,73	P > 0,05
Тл общ/с, %	51,18	51,50	6,36	52,04	52,0	9,15	P > 0,05
Тл общ/2, %	45,45*	44,50	5,59	56,57*	57,0	9,76	P < 0,05
Тл акт/с, %	26,36	26,0	3,95	26,65	28,0	4,50	P > 0,05
Тл акт/2, %	24,68	25,50	5,74	28,74	29,0	5,14	P < 0,05
Тл 29°C/с, %	34,73	36,50	4,83	34,61	37,0	6,72	P > 0,05
Тл 29°C/2, %	31,73*	32,0	5,04	39,39*	41,0	7,16	P < 0,05
Тл 4°C/с, %	16,45	16,00	3,13	17,43	16,0	3,70	P > 0,05
Тл 4°C/2, %	13,73*	14,0	2,12	17,26	18,0	3,70	P < 0,05
ИРИ/с	2,15	2,20	0,43	2,03	1,90	0,44	P > 0,05
ИРИ/2	2,35	2,45	0,50	2,33*	2,30	0,40	P > 0,05

Примечание: * – достоверное ($p < 0,05$) изменение признака в одной группе, тест Вилкоксона; колонка P – достоверность различий одного признака между группами, тест Манна-Уитни.

системы в результате тревоги [6]. При этом у пациентов наблюдаются астено-депрессивные признаки. Кроме того, характерны высокие показатели АКТГ и снижение кортизола [6].

Терапия в предоперационном периоде диазепамом, обладающим анксиолитическим действием, способствовала снижению тревоги, страха – основных этиопатогенетических факторов парасимпатического преобладания и астено-депрессивного состояния. В результате, к моменту операции у пациентов II группы уменьшились показатели АКТГ и кортизола, что указывало на снижение функционального напряжения гипоталамико-надпочечниковой системы.

В результате снижения парасимпатотонии, показателей АКТГ и кортизола, заметного увеличения вегетативной реактивности наблюдали достоверное увеличение количества Тл общих и Тл 29°C по сравнению с исходными данными. Повышение указанных показателей связано с увеличением рециркуляции

крови [10]. Известно, что повышение симпатотонических влияний и вегетативной реактивности положительно коррелирует с повышением минутного объема крови [5]. Кроме того, достоверному повышению количества Тл общих и Тл 29°C способствовало снижение кортизола на фоне приёма диазепама. Согласно литературным данным [11], высокие дозы глюкокортикоидов способствуют супрессии субпопуляций Т-лимфоцитов. Снижение уровня кортизола на фоне приёма диазепама благоприятно действовало и на показатели Тл 4°C, содержание которых практически не изменилось. В экстремальных условиях в первую очередь подвергаются супрессии Тл 4°C [3]. В результате достоверного увеличения количества Тл 29°C и неизменившегося количества Тл 4°C на фоне приёма диазепама в предоперационном периоде отмечено достоверное увеличение показателей ИРИ.

Таким образом, в результате приёма диазепама у больных II группы к моменту опе-

Таблица 2

**Изменения гуморального звена иммунитета в предоперационном периоде
на фоне приёма диазепама и без него**

Показатели	I группа (n=22)			II группа (n=23)			P
	Среднее значение	Медиана	Станд. отклон.	Среднее значение	Медиана	Станд. отклон.	
Влим/с, %	7,09	6,50	3,15	7,43	7,0	2,52	P > 0,05
Влим/2, %	8,0	8,0	3,01	7,39	8,0	3,45	P > 0,05
IgA /с, г/л	3,37	3,05	1,63	3,47	3,0	1,76	P > 0,05
IgA/2, г/л	3,70	3,70	1,48	3,52	3,20	1,54	P > 0,05
IgM/с, г/л	2,21	2,0	1,09	2,11	1,60	1,13	P > 0,05
IgM/2, г/л	2,51	2,0	1,34	2,14	1,90	1,11	P > 0,05
IgG/с, г/л	14,55	15,0	3,08	15,18	14,10	4,50	P > 0,05
IgG/2, г/л	15,61	14,75	3,67	14,88	14,70	3,59	P > 0,05

Примечание: колонка P – достоверность различий одного признака между группами, тест Манна-Уитни.

ративного вмешательства снизились показатели АКТГ, кортизола, снизились показатели парасимпатотонии, но увеличилась вегетативная реактивность, что способствовало достоверному повышению количества Тл общих, Тл активных, Тл 29°C, Тл 4°C по сравнению с I группой.

У больных I группы наблюдали отсутствие достоверного изменения в предоперационном периоде показателей гуморального звена иммунитета, в отличие от показателей Т-клеточного звена (таблица 2). Отмечена лишь тенденция к умеренному повышению иммуноглобулинов и В-лимфоцитов. Важно заметить, что ряд авторов отмечает более выраженную устойчивость показателей гуморального звена иммунитета по сравнению с клеточным звеном в экстремальных условиях [13, 14]. Кроме того, период полураспада иммуноглобулинов в крови исчисляется сутками, тогда как период полураспада субпопуляций Т-клеточного звена исчисляется часами [15], а время, за которое проводилось исследование, составляло двое суток.

Достоверное снижение Т-клеточного звена иммунитета и умеренное повышение показателей гуморального звена в экстремальных условиях, в принципе, соответствуют общему закону функционирования иммунной системы [15]. Кроме того, эффективность работы иммунной системы определяется балансом её компонентов.

Подобно I группе, у пациентов II группы на фоне приёма диазепама ко дню операции показатели гуморального звена иммунитета достоверно не изменились, тогда как имело место достоверное увеличение показателей Т-клеточного звена иммунитета.

Согласно концепции Л.А. Орбели, в экстремальных условиях при удовлетворительной адаптации ведущую роль играет преобладание симпатического звена регуляции. Это касается как психоэмоциональной адаптации, так и биологической, в том числе и системы иммунитета. Поэтому снижение парасимпатического звена регуляции на фоне диазепама убедительно способствовало достоверному повышению показателей Т-клеточного иммунитета.

Заключение

1. В предоперационном периоде, в течение двух суток, у больных с преобладанием парасимпатического звена регуляции (ВИ от $-1,05 \pm 19,74$ до $-2,87 \pm 18,05$) и низкой вегетативной реактивностью (QVm от $1,07 \pm 0,38$ до $0,95 \pm 0,25$) наблюдается достоверное снижение изученных показателей Т-клеточного звена иммунитета (Тл общ. от $51,18 \% \pm 6,36$ до $45,45 \% \pm 5,59$; Тл акт. от $26,36 \% \pm 3,95$ до $24,68 \% \pm 5,74$; Тл 29°C от $34,73 \% \pm 4,83$ до $31,73 \% \pm 5,04$; Тл 4°C от $16,45 \% \pm 3,13$ до $13,73 \% \pm 2,12$) и умеренное повышение содержания АКТГ от $13,26 \text{ pg/ml} \pm 9,84$ до $15,67 \text{ pg/ml} \pm 10,90$.

2. Двухсуточная терапия диазепамом в предоперационном периоде у пациентов с исходным преобладанием парасимпатотонии и низкой вегетативной реактивностью способствует заметному снижению парасимпатического звена регуляции (показатель ВИ вырос от $-12,30 \pm 25,77$ до $-6,32 \pm 17,02$), повышению вегетативной реактивности (от $0,99 \pm 0,30$ до $1,08 \pm 0,26$), снижению АКТГ (от $11,76 \text{ pg/ml} \pm 8,35$ до $9,50 \text{ pg/ml} \pm 5,95$) и достоверному повышению исследованных показателей Т-клеточного звена иммунитета (Тл общ. от $52,04\% \pm 9,15$ до $56,57\% \pm 9,76$; Тл акт. от $26,65\% \pm 4,50$ до $28,74\% \pm 5,14$; Тл 29°C от $34,61\% \pm 6,72$ до $39,39\% \pm 7,16$; Тл 4°C от $17,43\% \pm 3,70$ до $17,26\% \pm 3,70$; ИРИ от $2,03 \pm 0,44$ до $2,33 \pm 0,40$).

3. В течение двух суток в предоперационном периоде у больных с исходным преобладанием парасимпатотонии на фоне терапии диазепамом и без неё показатели В-лимфоцитов (на фоне терапии диазепамом: от $7,43\% \pm 2,52$ до $7,39\% \pm 3,45$; без диазепама: от $7,09\% \pm 3,15$ до $8,0\% \pm 3,01$) и иммуноглобулинов достоверно не изменились (Ig A на фоне терапии диазепамом: от $3,47 \text{ г/л} \pm 1,76$ до $3,52 \text{ г/л} \pm 1,54$; без диазепама от $3,37 \text{ г/л} \pm 1,63$ до $3,70 \text{ г/л} \pm 1,48$; Ig M на фоне терапии диазепамом: от $2,11 \text{ г/л} \pm 1,13$ до $2,14 \text{ г/л} \pm 1,11$; без диазепама от $2,21 \text{ г/л} \pm 1,09$ до $2,51 \text{ г/л} \pm 1,34$; Ig G на фоне терапии диазепамом: от $15,18 \text{ г/л} \pm 4,50$ до $14,88 \text{ г/л} \pm 3,59$; без диазепама от $14,55 \text{ г/л} \pm 3,08$ до $15,61 \text{ г/л} \pm 3,67$).

Литература

1. Полушин, Ю. С. Подготовка к анестезии и операции / Анестезиология и реаниматология: руководство для врачей. – СПб., 2004. – С. 276-285.
2. Пути взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем в регуляции функций организма / В. Н. Казаков [и др.] // Архив клин. и эксперимент. медицины. – 2004. – Т. 13, № 1 – 2. – С. 3-10.
3. Донозологическая диагностика нарушений иммунной системы / Р. В. Петров [и др.] // Иммунология. – 1995. – № 2. – С. 4-5.
4. Нейроэндокринная регуляция иммунитета / П. Н. Учкин // Вест. Рос. АМН. – 2007. – № 9. – С. 26-31.
5. Соловьева, А. Д. Методы исследования вегетативной нервной системы. Руководство для врачей: Заболевания вегетативной нервной системы / А. Д. Соловьева, А. Б. Данилов; под ред. А. М. Вейна. – М.: Медицина, 1991. – С. 39-84.
6. Сергеев, Н. И. Функциональные взаимоотношения отделов вегетативной нервной системы в условиях общей анестезии / Н. И. Сергеев. – Витебск, 2009. – 236 с.
7. Левандо, В. А. Стрессорные иммунодефициты у человека / В. А. Левандо, Р. С. Суздальский, Г. Н. Касиль // Успехи физиол. наук. – 1990. – Т. 21, № 3. – С. 79-97.
8. Меерсон, Ф. З. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам / Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшеничкова. – М.: Медицина, 1988. – 233 с.
9. Арушанян, Э. Б. Психическая депрессия и гипокамп / Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер // Рос. психиатр. журн. – 2001. – № 1. – С. 4-9.
10. Маянский, А. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге / А. Н. Маянский, Д. Н. Маянский. – Новосибирск.: Наука, 1989. – 344 с.
11. Oshima, H. Mechanisms of the molecular action of glucocorticoids / H. Oshima // Rheumatol. – 1997. – Vol. 7. – P. 1-11.
12. Лычкова, А. Э. Механизмы синергизма отделов вегетативной нервной системы / А. Э. Лычкова // Успехи физиол. наук. – 2006. – Т. 37, № 1. – С. 50-67.
13. Сапин, М. Р. Иммунная система, стресс и иммунодефицит / М. Р. Сапин, Д. Б. Никитюк. – Москва: АПП «Джангара», 2000. – 184 с.
14. Ярыгин, А. А. Основы иммунологии / А. А. Ярыгин. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.
15. Лебедев, К. А. Иммунная недостаточность, выявление и лечение / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. – М.: Медицинская книга, 2003. – 443 с.

Поступила 18.12.2009 г.

Принята в печать 04.03.2010 г.

РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ И АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА ПРИ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА ПО ПОВОДУ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

ЕРМАШКЕВИЧ С.Н.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

кафедра госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии

Резюме. В статье на основании обследования 46 человек, перенесших резекцию желудка по поводу язвенной болезни, изучена микрофлора области хирургического вмешательства и ее чувствительность к антибактериальным препаратам. Показано, что при обычном режиме периоперационной антибиотикотерапии в ближайшем периоде после резекции желудка не происходило элиминации *H. pylori*, а степень обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori* оставалась во всех случаях на дооперационном уровне.

В ситуациях, когда проведение эрадикационной терапии до операции не представляется возможным, обоснована целесообразность использования в ближайшем периоде после резекции желудка по поводу язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori*, схем антибактериальной терапии, включающих препараты, позволяющие одновременно с профилактикой инфекции области хирургического вмешательства осуществить эрадикацию *H. pylori*.

Принцип проведения эрадикационной терапии непосредственно перед или сразу после резекции желудка реализован во второй группе, состоящей из 17 больных. Проведение эрадикационной терапии в периоперационный период не требовало дополнительных затрат и позволило достичь эрадикации *H. pylori* в 81,3% случаев.

Ключевые слова: язвенная болезнь, инфекция области хирургического вмешательства, *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, антибиотики.

Abstract. In this article on the basis of examination results of 46 patients who have undergone partial gastrectomy for ulcer disease, the microflora of the surgical intervention site and its sensitivity to antibacterial agents was studied. It was shown, that in case of usual mode of perioperative antibiotic therapy in the nearest period after partial gastrectomy *H. pylori* elimination did not occur, and the degree of *H. pylori* dissemination on the gastric mucosa remained in all cases on preoperative level.

In situations when carrying out eradication therapy before operation is not possible, the expediency to use in the nearest period after partial gastrectomy for ulcer disease, associated with *H. pylori* the schemes of antibacterial therapy including agents, allowing simultaneously with infection prevention at the surgical site to eradicate *H. pylori* has been grounded.

The principle of carrying out eradication therapy directly before or immediately after partial gastrectomy was realized in the second group, consisting of 17 patients. Carrying out eradication therapy in perioperative period did not require any additional expenses, and enabled *H. pylori* eradication in 81,3% of cases.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии, р.тел. 8 (0212) 22-60-72, e-mail: ermashkevich_sn@tut.by. – Ермашкевич С.Н.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки является распространенным гастроэнтерологическим заболеванием, поражающим около 10-15% населения [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в изучении этиопатогенеза гастродуоденальных язв и разработку эффективных схем консервативного лечения, отсутствует тенденция к снижению частоты осложненных и неблагоприятных по течению форм этого заболевания, требующих выполнения оперативного вмешательства [2, 3, 4, 6, 7, 8].

Резекция желудка в различных модификациях в настоящий момент является широко используемым радикальным методом хирургического лечения язвенной болезни и ее осложнений [2, 3, 5, 6, 9, 10, 11, 12].

Резекцию желудка относят к хирургическим вмешательствам с высоким риском послеоперационных бактериальных осложнений [13]. Частота инфекционных осложнений после резекции желудка колеблется от 4 до 26% [14]. Среди всех инфекционных осложнений, развивающихся у хирургических пациентов, на долю инфекций в области хирургического вмешательства (ИОХВ) приходится порядка 40%, 2/3 из них связаны с областью операционного разреза и 1/3 – затрагивает орган или полость в области хирургического доступа [15, 16]. При резекции желудка ИОХВ развивается в 10% случаев [15]. В случае возникновения инфекционных осложнений лечение требует дополнительных затрат и значительно увеличивает время пребывания больного в стационаре. Высокой остаётся летальность. Все это обуславливает необходимость проведения у больных, перенесших резекцию желудка по поводу язвенной болезни, периоперационной антибиотикопрофилактики. Периоперационная антибиотикопрофилактика является одним из наиболее эффективных мероприятий по предупреждению ИОХВ, позволяя удерживать число послеоперационной инфекции на уровне 0-7%, плацебо – 21-44% [13].

Бактериальная контаминация области хирургического вмешательства как извне, так и за счет собственной флоры пациента, всегда неизбежна [13, 14, 16, 17, 18]. Большин-

ство авторов отмечают преимущественно эндогенный путь инфицирования [14, 19]. Интраабдоминальная инфекция развивается при воздействии микроорганизмов, колонизирующих ЖКТ и проникающих в брюшную полость. Выход сапрофитирующей микрофлоры из ареала ее обитания происходит в результате развития воспалительно-некротического процесса, нарушения анатомических барьеров в процессе оперативного вмешательства [19]. Патогенетической основой инфекционного процесса в послеоперационном периоде может служить транслокация потенциально-патогенной микрофлоры из естественных биоценозов вследствие несостоятельности барьерной функции слизистых оболочек [13, 14, 19]. Микробная флора способствует развитию инфильтратов и абсцессов брюшной полости, перитонита, а также отрицательно влияет на процессы репарации в зоне анастомоза, способствуя возникновению анастомозитов [20]. К числу типичных возбудителей послеоперационных инфекционных осложнений при операциях на гастродуоденальной зоне относятся кишечная палочка, протей, клебсиелла, стафилококки, стрептококки, энтерококки и иногда бактероиды [13, 14, 15, 20].

Время начала периоперационной антибиотикопрофилактики составляет приблизительно 30-60 минут до разреза [13, 14, 15, 16]. Антибиотикопрофилактика продолжительностью не более чем 24 часа рассматривается некоторыми авторами как оптимальное время [13, 14, 16, 17, 21]. При расширении данного временного диапазона назначение антибиотиков рассматривается как антимикробная терапия. При условно-чистых и контаминированных операциях, к которым относится резекция желудка, антибиотики назначают в течение 48-72 часов. Удлинение этого срока определяется конкретной клинической ситуацией [14, 19, 22, 23]. Средняя продолжительность назначения антибиотиков после операции на желудке на практике составляет $6,6 \pm 3,5$ дней [13, 15, 17, 21, 22, 23].

Препараты, используемые для периоперационной антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии, должны быть эффективны в отношении обычных патогенов, обнару-

живаемых в ЖКТ – наиболее вероятных возбудителей инфекции [13, 15, 17, 18, 19]. Наиболее часто рекомендуется использование цефалоспоринов [13, 15, 16, 19, 21, 22] и ингибиторзащищенных полусинтетических пенициллинов [15, 16, 21]. Сравнение цефтриаксона, цефазолина, цефуроксима, тикарциллина, амоксициллина/клавуланата, мезлоциллина и ципрофлоксацина не дает оснований выявить преимущества какого-либо режима [13]. Для расширения спектра или синергизма действия в качестве альтернативы предлагаются комбинации антимикробных препаратов [16]. Так, например, согласно действующим клиническим протоколам диагностики и лечения взрослого населения с острыми хирургическими болезнями (приложение 8 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27.09.2005 г. № 549) больным после экстренного хирургического вмешательства по поводу язвенной болезни показано проведение антибиотикотерапии по следующим схемам: полусинтетические пенициллины в сочетании с аминогликозидами и метронидазолом; цефалоспорины III-IV поколений с метронидазолом; фторхинолоны с метронидазолом; карбапенемы: имипенем, меропенем. Стандартным методом введения антибиотиков является внутривенная инъекция [13].

В последние годы в отечественной и зарубежной литературе активно обсуждается вопрос о влиянии *H. pylori* на результаты хирургического лечения язвенной болезни. Хеликобактерной инфекции приписывают роль в развитии рецидивов язвенной болезни, прогрессировании гастрита и возникновении рака оперированного желудка [2, 3, 24]. Значительная роль принадлежит *H. pylori* в патогенезе постгастрорезекционного анастомозита [24, 25, 26, 27, 28].

Согласно Маастрихтскому консенсусу I (1996 г.) проведение эрадикационной терапии целесообразно у больных, оперированных по поводу язвенной болезни, с вероятной (низкой) степенью научной очевидности [29]. В соответствии с Маастрихтскими рекомендациями II (2000 г.) эрадикация *H. pylori* после хирургического лечения язвенной болезни

признана обязательной [30]. В то же время точные показания для эрадикационной терапии в зависимости от характера операции и указания на сроки ее проведения в них отсутствуют. В рекомендациях и протоколах лечения, в том числе и в клинических протоколах диагностики и лечения взрослого населения с острыми хирургическими болезнями согласно приложению 8 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27.09.2005 г. № 549, оговаривается только необходимость эрадикации *H. pylori* после выполнения паллиативных, в отношении язвенной болезни, оперативных вмешательств [5, 11, 31, 32]. Вопрос о необходимости проведения эрадикации *H. pylori* у больных язвенной болезнью после резекции желудка долгое время оставался неопределенным [24].

Считается, что проведение эрадикации *H. pylori* может улучшить функциональные результаты операций по поводу язвенной болезни и предотвратить прогрессирование атрофических изменений слизистой желудка [2, 3, 24]. При выявлении *H. pylori* у больных до операции следует проводить эрадикацию в дооперационном периоде [4, 24, 26]. Последнее десятилетие характеризуется резким снижением частоты плановых операций по поводу гастродуоденальных язв (более чем в 2 раза), но число экстренных операций, выполняемых по поводу осложнений – перфораций и кровотечений – увеличилось в 2 и 3 раза соответственно [2, 31]. Поэтому часто проведение эрадикации *H. pylori* до операции не представляется возможным. Отсутствие условий для проведения эрадикационной терапии у больных с пилородуоденальным рубцовым язвенным стенозом до операции связано с нарушением эвакуации из желудка и необходимостью его промывания. В таких ситуациях рекомендуется проведение эрадикации *H. pylori* в ранние сроки после операции, обычно через 1-6 месяцев после выписки больного из стационара [2, 3, 24]. Но, учитывая участие *H. pylori* в развитии постгастрорезекционного анастомозита, очевидна необходимость проведения эрадикации в максимально ранний промежуток времени после резекции желудка.

Схемы назначаемой эрадикационной терапии соответствуют рекомендациям Маастрихтских соглашений [2, 3, 29, 30, 33]. Основными компонентами эрадикационной терапии являются антибактериальные и антисекреторные препараты. Для проведения антихеликобактерной терапии используют противомикробные препараты нескольких групп: 1. Антибиотики: полусинтетические пенициллины (ампициллин, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат), макролиды (кларитромицин, азитромицин, рокситромицин, спирамицин), фторхинолоны (офлоксацин, ципрофлоксацин, норфлоксацин), тетрациклины; 2. Препараты группы нитроимидазолов (метронидазол и тинидазол); 3. Группа нитрофурановых производных (фуразолидон, фурадонин, нитрофурантоин); 4. Препараты коллоидного висмута (де-нол и др.) [1, 2, 4, 29, 30, 33, 34, 35]. Препараты, входящие в состав схем эрадикации *H. pylori*, принимают внутрь.

Таким образом, больным, перенесшим резекцию желудка по поводу язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori*, часто необходимо проведение двух разнонаправленных, несвязанных между собой, использующих различные препараты и пути их введения, разделенных во времени курсов антибактериальной терапии. Некоторые препараты, рекомендуемые для использования в схемах эрадикации *H. pylori* и в схемах периоперационной антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии (полусинтетические пенициллины, препараты группы нитроимидазолов и т.д.), совпадают, но режимы их использования значительно отличаются в зависимости от цели назначения. Схемы лечения, которые предусматривали бы одновременно профилактику ИОХВ и эрадикацию *H. pylori* в периоперационном периоде при помощи одних и тех же препаратов, отсутствуют.

Цель исследования – изучить источники бактериального загрязнения брюшной полости, виды микроорганизмов и их чувствительность к антибиотикам, особенно используемым в схемах эрадикационной терапии, для разработки оптимальной схемы периоперационной антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии у больных, перенесших резекцию

желудка по поводу язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori*.

Методы

Обследовано 63 человека, перенесших резекцию желудка по поводу язвенной болезни и находившихся на лечении в УЗ «Витебская областная клиническая больница» в период с октября 2005 г. по июль 2009 г. Все больные были разделены на две группы.

В первую группу вошло 46 человек, у которых при наличии *H. pylori* эрадикационная терапия не проводилась, а использовалась «традиционная» схема антибиотикопрофилактики. Мужчин было 41 (87,2%), женщин – 6 (12,8%), в возрасте от 23 до 78 лет, средний возраст – $50,2 \pm 11,4$ лет ($M \pm \sigma$). В экстренном порядке было госпитализировано 29 (61,7%), в плановом – 17 (38,3%). С язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) было 28 (61%) больных. ЯБДПК, осложненная стенозом, диагностирована у 11; ЯБДПК, осложненная стенозом и пенетрацией – у 4; ЯБДПК, осложненная стенозом и кровотечением – у 2; ЯБДПК, осложненная кровотечением – у 3; ЯБДПК, осложненная кровотечением и пенетрацией, – у 3; ЯБДПК, осложненная стенозом, пенетрацией и кровотечением, – у 1; ЯБДПК, осложненная перфорацией, – у 1; ЯБДПК, осложненная перфорацией и стенозом – у 3. С язвенной болезнью желудка (ЯБЖ) было 16 (39%) больных. ЯБЖ с неэффективностью консервативной терапии отмечена у 3; ЯБЖ, осложненная стенозом – у 2; ЯБЖ, осложненная кровотечением – у 5; ЯБЖ, осложненная кровотечением и пенетрацией – у 6. ЯБЖ и ДПК была у 2 больных. Характер течения заболевания и вышеуказанные осложнения явились показаниями для хирургического лечения. Резекция желудка по Бильрот-I выполнена у 7 больных, по Бильрот-I-Финстереру – у 5, по Бильрот-I-Андреи – у 11, с сохранением привратника по Шалимову-Маки – у 10, по Бильрот-II Гофмейстеру-Финстереру – у 10, по Бильрот-II-Бальфуру – у 2, проксимальная резекция желудка – у 1.

Для изучения микрофлоры в области хирургического вмешательства всем больным

первой группы во время операции выполняли заборы проб содержимого из желудка и ДПК и с поверхности сформированного анастомоза по следующей методике. После завершения формирования анастомоза, промывания и осушения брюшной полости тупфером со стерильной салфеткой проводили по передней поверхности сформированного анастомоза. Часть салфетки, непосредственно соприкасавшаяся с линией анастомоза, срезалась в пробирку с сахарным бульоном. После окончания операции с препарата резецированного желудка снимали зажим и в его просвет вводили тупфер со стерильной салфеткой. Часть салфетки срезалась в пробирку с сахарным бульоном.

Дальнейшее исследование полученного материала проводилось в бактериологической лаборатории Республиканского научно-практического центра «Инфекция в хирургии» (руководитель центра – к.м.н., доцент В.П. Булавкин), расположенного на базе УЗ «ВОКБ».

Для культивирования стафилококков использовали желточно-солевой агар с азидом натрия, стрептококков и энтерококков – кровяной агар, энтеробактерий – среду Мак Конки с кристаллическим фиолетовым, грибов – среду Сабуро, посев на микробы группы протей производили по методу Шукевича. Затем проводилась микроскопия выросших колоний для подтверждения чистоты выделенных культур.

Изучали данные каталазной и оксидазной активности.

Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили с помощью тест-систем на автоматизированном биохимическом анализаторе ATB Expression (bioMérieux® SA, Франция). Для идентификации использовались стрипы (bioMérieux® SA, Франция): ID 32 STAPH – для стафилококков, rapid ID 32 STREP – для стрептококков, ID 32 E – для энтеробактерий, ID 32 GN – для грамотрицательных палочек, ID 32 C – для грибов.

Чувствительность выделенных культур микроорганизмов к антибиотикам определялась диско-диффузионным методом. Для определения антибиотикочувствительности использовали среду Mueller Hinton agar

(bioMérieux® SA, Франция) и коммерческие диски (НИЦФ, Россия; bioMérieux® SA, Франция) с наиболее часто используемыми в клинической практике антибиотиками: ампициллином, амоксициллином, амоксициллином/клавуланатом, цефазолином, цефотаксимом, цефтриаксоном, гентамицином, амикацином, метронидазолом, ципрофлоксацином, офлоксацином, эритромицином, азитромицином.

О наличии и об источнике интраоперационного микробного обсеменения брюшной полости судили на основании сопоставления результатов посевов содержимого желудка и ДПК и посевов из зоны сформированного анастомоза. Обнаружение идентичных культур микроорганизмов в обоих посевах расценивали как результат эндогенного (из просвета ЖКТ) инфицирования. Выявление микробов только в посевах из зоны сформированного анастомоза трактовали как экзогенное (с кожи и извне) бактериальное загрязнение. Кожу и окружающую среду рассматривали как экзогенный источник из-за технических сложностей их разграничения.

Во вторую группу вошло 17 человек, у которых использовалась предложенная нами схема периоперационной антибиотикотерапии. Мужчин было 14 (82,4%), женщин – 3 (17,6%), в возрасте от 37 до 73 лет, средний возраст – $53,8 \pm 11,7$ лет. В экстренном порядке было госпитализировано 7 (41,2%) человек, в плановом – 10 (58,8%). С ЯБДПК было 7 (41,2%) больных. ЯБДПК с непрерывно рецидивирующим течением диагностирована у 1; ЯБДПК, осложненная стенозом – у 4; ЯБДПК, осложненная стенозом и кровотечением – у 1; ЯБДПК, осложненная пенетрацией и стенозом – у 1. С ЯБЖ было 9 (58,8%) больных. 1 больной оперирован по поводу каллезной язвы. С ЯБЖ, осложненной стенозом, было 3; с ЯБЖ, осложненной кровотечением – 4; с ЯБЖ, осложненной пенетрацией, стенозом и кровотечением – 1. С ЯБЖ и ДПК, осложненной стенозом, был 1 больной. Резекция желудка по Бильрот-I выполнена у 3, по Бильрот-I-Финстереру – у 3, по Бильрот-I-Андреи – у 2, с сохранением привратника по Шалимову-Маки – у 5, по Бильрот-II Гофмейстеру-Финстереру – у 4.

У всех больных в обеих группах изучена обсемененность слизистой оболочки желудка (СОЖ) *H. pylori* до (гастробиопсии, взятые при фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) в предоперационном периоде; удаленный операционный материал, представленный резецированным желудком) и после (гастробиопсии, взятые при ФЭГДС на 10-12 сутки после операции) резекции желудка гистологическим методом. Кроме того, у больных первой группы определяли ДНК *H. pylori* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Исследование проводилось на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет» (зав. ЦНИЛ – к.м.н. Е.В. Воропаев). ПЦР производилась с использованием наборов фирмы «Литех» (Россия) и «Амплисенс» (Россия).

Полученные данные обработаны на персональном компьютере с использованием программы Microsoft Office Excel 2003.

Результаты и обсуждение

В первой группе в 16 (34,8%) наблюдениях рост микрофлоры отсутствовал в обоих посевах, включая 4 больных с перфоративными язвами, у которых также были стерильными пробы перитонеального экссудата.

Микроорганизмы в области хирургического вмешательства у больных, перенесших резекцию желудка по поводу язвенной болезни, обнаружены в 30 (65,2%) случаях.

В 5 (10,9%) случаях отмечен рост микрофлоры только из содержимого желудка и ДПК. Из них в 1 случае выделен *S. aureus*, в 1 – *S. epidermidis*, в 1 – α -гемолитический стрептококк, в 2 случаях – грибы *C. albicans*.

У 9 (19,6%) больных микроорганизмы обнаружены только в зоне сформированного анастомоза. Из них в 1 случае высеян β -гемолитический стрептококк, в 1 случае – негемолитический стрептококк, в 1 случае – грамотрицательная неферментирующая палочка, в 1 случае – *S. aureus* и в 5 случаях – *S. epidermidis*.

У 12 (26,1%) обследованных присутствовала идентичная микрофлора в обоих по-

севах. Из них в 1 случае выделен *S. aureus*, в 1 случае – *P. vulgaris*, в 1 случае – *S. epidermidis*, в 1 случае – *Enterobacter spp.*, в 4 случаях – *E. coli*, в 4 случаях – β -гемолитический стрептококк.

У 2 (4,3%) больных была получена *E. coli* в обоих посевах, к тому же из зоны сформированного анастомоза в одном из этих случаев получен рост β -гемолитический стрептококк, а во втором – *S. aureus*.

В 1 (2,2%) случае определялся рост ассоциации *E. coli* и *Enterococcus spp.* в обеих пробах и рост *S. epidermidis* только в смыве из зоны анастомоза.

И в 1 (2,2%) наблюдении выделена ассоциация *S. epidermidis* и *P. aeruginosa* в посеве содержимого желудка и только рост культуры *S. epidermidis* в посеве из зоны анастомоза.

Таким образом, мономикробная культура выявлена у 25 (54,3%) больных, т.е. в 86,2% случаев положительных посевов, ассоциация нескольких микроорганизмов – у 4 (8,7%). Ассоциации были представлены двумя микроорганизмами в 3 наблюдениях – *S. aureus* + *E. coli*, *S. epidermidis* + *P. aeruginosa*, *E. coli* + α -гемолитический стрептококк; тремя микроорганизмами в 1 случае – *S. epidermidis* + *E. coli* + *Enterococcus spp.*

Всего было выявлено и идентифицировано 52 культуры микроорганизмов. Наиболее часто высевались стафилококки (43,3% от общего числа случаев положительных посевов) как в монокультуре (77% от числа случаев обнаружения стафилококков), так и в ассоциации с другими микроорганизмами (23%): *S. epidermidis* в 9 наблюдениях (11 клинических изолятов) и *S. aureus* в 4 случаях (5 клинических изолятов). На представителей семейств *Enterobacteriaceae* и *Streptococcaceae* пришлось по 30% от общего числа случаев положительных посевов. По 7 случаев пришлось на α -гемолитический стрептококк (11 клинических изолятов) и *E. coli* (14 клинических изолятов). По одному случаю пришлось на негемолитический стрептококк, грамотрицательную неферментирующую палочку, *P. aeruginosa* (по 1 клиническому изоляту), *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *P. vulgaris* (по 2 клинических изолята). В 2 случаях полу-

чен рост грибов *C. albicans*. Результаты представлены в таблице 1.

Таким образом, первое место по частоте выделения в полости органов и брюшной полости у больных, перенесших резекцию желудка по поводу язвенной болезни, как в монокультуре, так и ассоциации с другими микроорганизмами, заняли стафилококки (43,3% от общего числа случаев положительных посевов), второе – стрептококки (26,6%), третье – кишечная палочка (23,3%).

Характер выделенной микрофлоры по видовому составу соответствовал современным представлениям о структуре микроорганизмов верхних отделов ЖКТ и наиболее распространенных возбудителей послеоперационных интраабдоминальных гнойно-воспалительных осложнений [13, 14, 16, 20, 22].

Интраоперационное бактериальное загрязнение брюшной полости отмечено в 25 (54,4%) случаях. Эндогенный (из просвета желудка и ДПК) источник контаминации отмечен у 13 (52%) больных, экзогенный (с кожи и извне) – у 9 (36%) больных. В 3 (12%) случаях полученные результаты свидетельствовали о сочетании обоих источников. Таким образом, эндогенный источник контаминации играл роль в 64% случаев. Следует отметить, что после ушивания лапаротомной раны возможность экзогенного инфицирования брюшной полости значительно уменьшается (возможна по дренажам), в то время как эндогенное инфицирование может происходить за счет фе-

номена транслокации микроорганизмов из просвета ЖКТ, через зону сформированного анастомоза. Таким образом, на наш взгляд, эндогенная микрофлора играет наиболее важную роль в развитии интраабдоминальных инфекционных осложнений, а, следовательно, непосредственное воздействие на нее является наиболее приемлемым в плане профилактики осложнений.

Наиболее часто микроорганизмы в посевах из просвета желудка и ДПК определялись у тех больных, у которых течение заболевания осложнялось развитием желудочно-кишечного кровотечения (у 61,9% от общего числа больных с кровотечением, $n=21$), особенно на фоне глубоких пенетрирующих язв (у 72,2% от общего числа больных, у которых кровотечение происходило на фоне пенетрации, $n=11$). Это мы объясняли тем, что излившаяся в просвет ЖКТ кровь нейтрализует кислое желудочное содержимое, снижая его бактерицидные свойства, а также является благоприятной питательной средой для микроорганизмов. Известно также, что острая кровопотеря сопровождается развитием иммунологической недостаточности [36]. У больных, оперированных по поводу стеноза ($n=23$), в просвете желудка и ДПК микробы выявлены в 30,4% случаев (таблица 2).

Частота интраоперационного бактериального загрязнения брюшной полости у больных, оперированных по поводу кровотечения, составила 57,1%, стеноза – 47,8%.

Таблица 1

Микрофлора области хирургического вмешательства у больных, перенесших резекцию желудка по поводу язвенной болезни

Выделенные микроорганизмы	Частота выделения микроорганизмов		Число полученных культур микроорганизмов	
	Абс.	%*	Абс.	%
<i>Staphylococcus</i>	13	43,3	16	30,8
<i>Streptococcaceae</i>	9	30	14	26,9
<i>Enterobacteriaceae</i>	9	30	18	34,6
<i>Pseudomonas</i>	2	6,7	2	3,85
<i>C. albicans</i>	2	6,7	2	3,85
Всего:			52	100

Примечание: * – процент от общего числа случаев положительных посевов ($n=30$).

Таблица 2

Микроорганизмы в просвете желудка и двенадцатиперстной кишки и в зоне сформированного анастомоза в зависимости от локализации язвы и характера ее осложнений

Локализация язвы	Характер осложнений	Число случаев обнаружения микроорганизмов в просвете желудка и двенадцатиперстной кишки		Число случаев обнаружения микроорганизмов в зоне сформированного анастомоза	
		Абс.	%	Абс.	%
Желудок (n=16)	Кровотечение (n=5)	2	40	2	40
	Кровотечение и пенетрация (n=6)	5	83,3	5	83,3
	<u>Стеноз (n=2):</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>100</u>
	субкомпенсированный (n=1)	0	0	1	100
	декомпенсированный (n=1)	0	0	1	100
	Неэффективность консервативной терапии (n=3)	2	66,7	2	66,7
Двенадцатиперстная кишка (n=28)	Кровотечение (n=3)	2	66,7	2	66,7
	Кровотечение и пенетрация (n=3)	2	66,7	2	66,7
	<u>Стеноз (n=11):</u>	<u>4</u>	<u>36,4</u>	<u>7</u>	<u>63,6</u>
	субкомпенсированный (n=8)	3	37,5	5	62,5
	декомпенсированный (n=3)	1	33,3	2	66,7
	<u>Стеноз и пенетрация (n=4):</u>	<u>2</u>	<u>50</u>	<u>2</u>	<u>50</u>
	субкомпенсированный (n=2)	0	0	1	50
	декомпенсированный (n=2)	2	100	1	50
	Субкомпенсированный стеноз и кровотечение (n=2)	1	50	0	0
	Пенетрация, кровотечение и субкомпенсированный стеноз (n=1)	0	0	0	0
	Перфорация (n=1)	0	0	0	0
	Перфорация и субкомпенсированный стеноз (n=3)	0	0	0	0
Желудок и двенадцатиперстная кишка (n=2)	Пенетрация и кровотечение (n=1)	1	100	1	100

Считается, что риск ИОХВ увеличивается при длительности хирургического вмешательства более 2 часов. Нами изучена взаимосвязь длительности операции и бактериального обсеменения зоны сформированного анастомоза (брюшной полости). Среднее время операции у пациентов с положительными результатами посевов составила $155,6 \pm 55$ минут (min=70 мин, max=300 мин), у больных без бактериального обсеменения брюшной полости – $155,7 \pm 51$ минут (min=95 мин, max=320 мин). Длительность операции достоверно не отличалась в обеих сравниваемых группах ($p=1,000$).

Результаты определения чувствительности к антибиотикам выделенных микроорганизмов представлены в таблице 3.

Из представленных в таблице 3 данных видно, что чувствительность выделенных микроорганизмов к амоксициллину и амоксициллину/клавуланату и цефалоспорином I (цефазолин) и III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) достаточно высока (90%, 94%, 90%, 90% и 96% соответственно). Сходным спектром действия обладают аминогликозиды: гентамицин – 94%, амикацин – 96%. В то же время макролиды, являющиеся эффективными

Таблица 3

**Чувствительность выделенных микроорганизмов к антибиотикам
(% чувствительных изолятов)**

Вид микроорганизма	Антибиотик											
	Ампициллин	Амоксициллин	Амоксициллин/ клавуланат	Цефазолин	Цефотаксим	Цефтриаксон	Эритромицин	Азитромицин	Гентамицин	Амикацин	Ципрофлоксацин	Офлоксацин
<i>Staphylococcus</i> (n=16)	93,8	93,8	100	81,3	81,3	100	37,5	56,3	93,8	100	93,8	93,8
<i>Streptococcaceae</i> (n=14)	71,4	92,9	92,9	92,9	92,9	92,9	71,4	78,6	92,9	92,9	78,6	78,6
<i>Enterobacteriaceae</i> (n=18)	77,8	88,9	88,9	100	100	100	44,4	88,9	100	100	88,9	88,9
<i>Pseudomonas</i> (n=2)	50	50	100	50	50	50	0	0	50	50	50	50
Всего:	80	90	94	90	90	96	46	72	94	96	86	86

компонентами схем эрадикации *H. pylori*, оказывают действие на небольшой процент потенциальных возбудителей ИОХВ (азитромицин – 72%).

По результатам гистологического и ПЦР исследования дооперационных биопсий СОЖ и препаратов операционного материала *H. pylori*-инфекция диагностирована у 38 (82,6%) больных первой группы.

Больным первой группы в послеоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия в течение 6-8 суток с использованием комбинации цефазолина 2,0 г 3 раза в сутки, метронидазола 0,5%–100,0 3 раза в сутки и амикацина 1,0 г 1 раз в сутки внутривенно. Случаев ИОХВ выявлено не было. У 2 (4,3%) больных в послеоперационном периоде диагностирована пневмония.

При сопоставлении результатов гистологического исследования дооперационных биопсий, препаратов операционного материала с результатами гистологического исследования препаратов биопсии СОЖ зоны анастомоза у больных первой группы установлено, что в ближайшем периоде после резекции желудка не происходило элиминации *H. pylori*, а степень обсемененности СОЖ *H. pylori* оставалась во всех случаях на дооперационном уровне. При выписке им было рекомендовано про-

ведение эрадикационной терапии в амбулаторных условиях.

Для создания схемы антибактериальной терапии использовали данные литературы о чувствительности *H. pylori* к антибиотикам [4, 35, 37].

С учетом высокой чувствительности к амоксициллину и амоксициллину/клавуланату как потенциальных возбудителей ИОХВ, так и *H. pylori*, очевидным становится преимущество их использования как основных препаратов, в схемах периоперационной антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии у больных, оперированных по поводу язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori*. При этом считаем, что после резекции желудка прием препаратов внутрь с момента начала больным приема пищи является патогенетически обоснованным. Кроме того, при проведении эрадикационной терапии в ближайшем периоде возможно использование прокинетического действия макролидов, что может способствовать нормализации моторики ЖКТ. В качестве основы эрадикационной терапии использовали схему первой линии, включающую амоксициллин и азитромицин [1, 38].

Принцип сокращения числа антибактериальных препаратов и оптимизации путей и времени их использования одновременно с

целью профилактики ИОХВ и эрадикации *H. pylori* был нами реализован у больных второй группы.

Во вторую группу вошло 17 человек. По результатам гистологического исследования дооперационных биопсий СОЖ и препаратов операционного материала *H. pylori*-инфекция диагностирована у 16 (94,1%) больных второй группы.

У 9 больных второй группы непосредственно перед операцией проведена эрадикационная терапия с использованием амоксициллина по 1,0 г и омепразола по 20 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней и азитромицина по 500 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней. В послеоперационном периоде им проводилась антибактериальная терапия в течение 3 дней с использованием комбинации амоксициллина/клавуланата 1,2 г и метронидазола 0,5%–100,0 3 раза в сутки внутривенно. Также в течение 3 дней им вводили квамател 20 мг 2 раза в сутки внутривенно, с последующим назначением внутрь омепразола по 20 мг внутрь 2 раза в сутки с общей продолжительностью приема (включая время после выписки) 3 недели. У 7 больных второй группы, оперированных в экстренном и срочном порядке, в послеоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия в течение 3 суток с использованием комбинации амоксициллина/клавуланата и метронидазола, с последующей отменой, и проведением эрадикационной терапии по вышеуказанной схеме. Прием омепразола по 20 мг 2 раза в сутки продолжали в течение 3 недель.

Таким образом, пациенты второй группы получали препараты, воздействующие на *H. pylori* в течение 10 дней: 7 дней внутрь (амоксициллин, азитромицин) и 3 дня внутривенно (амоксициллин/клавуланат, метронидазол). Затраты при этом не превышали стоимости лечения у больных первой группы.

Случаев ИОХВ выявлено не было. У 1 (5,9%) больного в послеоперационном периоде была диагностирована пневмония.

При гистологическом исследовании биоптатов СОЖ из зоны анастомоза *H. pylori* не были обнаружены в 14 случаях (включая 13 случаев из 16 *H. pylori*-позитивных больных),

что расценивалось нами как эрадикация на ранних сроках (уровень эрадикации – 81,3%).

Заключение

1. Микроорганизмы в области хирургического вмешательства у 46 больных первой группы, перенесших резекцию желудка по поводу язвенной болезни, обнаружены в 30 (65,2%) случаях. Интраоперационная бактериальная контаминация брюшной полости отмечена у 25 (54,4%) больных. С учетом того, что просвет ЖКТ является источником интраоперационного бактериального загрязнения брюшной полости в 64% случаев, а после операции – основным источником, прием антибактериальных препаратов внутрь с момента начала больным приема пищи после резекции желудка для профилактики ИОХВ является патогенетически обоснованным.

2. Микрофлора в области хирургического вмешательства у больных первой группы, перенесших резекцию желудка по поводу язвенной болезни, в основном представлена бактериями рода *Staphylococcus*, семейств *Streptococcaceae* и *Enterobacteriaceae* (суммарно 92,3% от общего числа полученных культур микроорганизмов). Наиболее часто встречаются стафилококки (43,3% от общего числа случаев положительных посевов) как в монокультуре (77% от числа случаев обнаружения стафилококков), так и в ассоциации с другими микроорганизмами (23%). По частоте выявления второе место занимают стрептококки (26,6% от общего числа случаев положительных посевов), третье – кишечная палочка (23,3% от общего числа случаев положительных посевов). *H. pylori*-инфекция диагностирована у 38 (82,6%) больных первой группы и у 16 (94,1%) больных второй группы.

3. Определено, что чувствительность микрофлоры области хирургического вмешательства у больных первой группы, перенесших резекцию желудка по поводу язвенной болезни, к цефалоспорином для парентерального применения I поколения цефазолину составляет 90%, III поколения: цефотаксиму – 90%, цефтриаксону – 96%, к амоксициллину – 90%, к амоксициллину/клавуланату – 94%.

В ситуациях, когда проведение эрадикации до операции не представляется возможным, в ближайшем периоде после резекции желудка, по поводу язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori*, наиболее целесообразно применять антибактериальные препараты которые воздействуют как на потенциальных возбудителей ИОХВ, так и на *H. pylori* – амоксициллин и амоксициллин/клавуланат.

4. На основании полученных данных о чувствительности к антибиотикам микрофлоры области хирургического вмешательства и данных литературы относительно *H. pylori* предложена схема периоперационной антибиотикотерапии с использованием азитромицина, амоксициллина, амоксициллина/клавуланата, метронидазола. Предложенная схема позволяет наряду с профилактикой ИОХВ провести эрадикацию *H. pylori* (уровень эрадикации – 81,3%), сокращает число используемых антибактериальных препаратов.

Литература

1. Пиманов, С. И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь / С. И. Пиманов. – М.: Мед. книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. – 378 с.
2. Яицкий, Н. А. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки / Н. А. Яицкий, В. М. Седов, В. П. Морозов. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 376 с.
3. Рухляда, Н. В. Диагностика и лечение язвенной болезни, осложненной стенозом / Н. В. Рухляда, В. Е. Назаров, И. А. Ермолаев. – СПб.: ДЕАН, 2006. – 240 с.
4. Барановский, А. Ю. Неблагоприятные варианты течения язвенной болезни: учеб.-метод. пособие / А. Ю. Барановский, Л. И. Назаренко. – СПб.: Диалект, 2006. – 144 с.
5. Козырев, М. И. Гастродуоденальные язвы / М. И. Козырев, И. М. Марковская. – Минск: Беларусь, 2007. – 139 с.
6. Гостищев, В. К. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии (патогенез, диагностика, лечение): руководство для врачей / В. К. Гостищев, М. А. Евсеев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 384 с.
7. Крылов, Н. Н. Проблемы, которые не могут не волновать: утопии и реалии современного учения о язвенной болезни / Н. Н. Крылов // Вестник хирург. гастроэнтерол. – 2007. – № 1. – С. 25–30.
8. Incidence of duodenal ulcers and gastric ulcers in a Western population: Back to where it started / M. J. Groenen [et al.] // Can. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 23, N 9. – P. 604–608.
9. Черноусов, А. Ф. Хирургия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: руководство для врачей / А. Ф. Черноусов, П. М. Богопольский, Ф. С. Курбанов. – М.: Медицина, 1996. – 256 с.
10. Жерлов, Г. К. Пилорусомоделирующие и пилоруссохраняющие резекции желудка / Г. К. Жерлов, А. И. Баранов, Н. В. Гибадулин. – М.: МЗ Пресс, 2000. – 224 с.
11. Завада, Н. В. Неотложная хирургия органов брюшной полости: стандарты диагностики и лечения / Н. В. Завада. – 2-е изд. – Минск: БелМАПО, 2006. – 117 с.
12. Гостищев, В. К. Радикальные оперативные вмешательства в лечении больных с перфоративными гастродуоденальными язвами / В. К. Гостищев, М. А. Евсеев, Р. А. Головин // Хирургия. – 2009. – №3. – С. 10–16.
13. Гуляев, А. Е. Антимикробная профилактика в хирургии / А. Е. Гуляев, С. В. Лохвицкий, В. Г. Ширинский. – М.: Триада-Х, 2003. – 128 с.
14. Хлебников, Е. П. Антибиотикопрофилактика инфекции области хирургического вмешательства в плановой абдоминальной хирургии / Е. П. Хлебников, В. А. Кубышкин // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 24. – С. 1348–1353.
15. Периоперационная антибиотикопрофилактика в абдоминальной хирургии: пособие для врачей / А. В. Беденков [и др.]; под ред. В. Д. Федорова, В. Г. Плешкова, Л. С. Страчунского. – Смоленск, 2004. – 17 с.
16. Антибиотикопрофилактика в хирургии / Л. С. Страчунский [и др.] // Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л. С. Страчунский [и др.]; под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – С. 327–332.
17. Сивец, Н. Ф. Основные принципы и тактика антибиотикопрофилактики в хирургической практике / Н. Ф. Сивец // Мед. новости. – 2005. – № 12. – С. 32–36.
18. Ерюхин, И. А. Хирургические инфекции: руководство / И. А. Ерюхин; под ред. И. А. Ерюхина, Б. Р. Гельфанда, С. А. Шляпникова. – СПб.: Питер, 2003. – Сер. Спутник врача. – 864 с.
19. Антибиотикопрофилактика послеоперационных раневых осложнений в абдоминальной хирургии (к обоснованию метода) / В. К. Гостищев [и др.] // Рус. мед. журнал. – 2006. – Т. 14, № 4. – С. 295–298.
20. Ошибки, опасности и осложнения в желудочной хирургии: справ. пособие / Г. П. Рычагов. – Минск: Выш. шк., 1993. – 183 с.
21. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия: практическое руководство / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. – М.: Литтерра, 2006. – Сер. Практические руководства. – 168 с.
22. Косинец, А. Н. Антибактериальная терапия в гнойной хирургии: руководство / А. Н. Косинец, В. К. Окулич, В. П. Булавкин; под ред. А. Н. Косинца. – Витебск: ВГМУ, 2002. – 600 с.
23. Blot, S. Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections / S. Blot, J. J. De Waele // Drugs. – 2005. – Vol. 65, N 12. – P. 1611–1620.

24. Харнас, С. С. Влияние хеликобактериоза на результаты хирургического лечения язвенной болезни / С. С. Харнас, А. В. Самохвалов, Р. Н. Ларьков // Хирургия. – 2000. – № 6. – С. 56–62.
25. Исмоилов, С. С. Профилактика и лечение анастомозитов после резекции желудка: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.00.27 / С. С. Исмоилов; Тадж. гос. мед. ун-т. – Душанбе, 2002. – 18 с.
26. Ибатуллин, А. А. Профилактика и лечение анастомозитов в хирургии гастродуоденальных язв: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.00.27 / А. А. Ибатуллин; Башкир. гос. мед. ун-т. – Уфа, 2002. – 22 с.
27. Мельник, І. В. Вплив *Helicobacter pylori* на розвиток гастриту кукси шлунка і анастомозиту після резекції шлунка та їх лікування: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.01.03 / І. В. Мельник; Терноп. держ. мед. акад. ім. І. Я. Горбачевського. – Тернопіль, 2000. – 19 с.
28. Ермашкевич, С. Н. Влияние *Helicobacter pylori* инфекции на развитие постгастрорезекционного анастомозита у больных, оперированных по поводу гастродуоденальных язв / С. Н. Ермашкевич // Новости хирургии. – 2008, № 4. – С. 35–45.
29. European *Helicobacter Pylori* Study Group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report // Gut. – 1997. – Vol. 41, N 1. – P. 8–13.
30. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht 2-2000 Consensus Report / P. Malfertheiner [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16. – P. 167–180.
31. Современные проблемы экстренного и планового хирургического лечения больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки: Резолюция Всероссийской конференции хирургов, Саратов, 25–26 сент. 2003 г. // Хирургия. – 2004. – № 3. – С. 86–87.
32. Щеголев, А. А. *Helicobacter pylori* и хирургия язвенной болезни / А. А. Щеголев. – М., 2004. – 264 с.
33. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report / P. Malfertheiner [et al.] // gut.bmj.com [Electronic resource]. – 2006. – Mode of access: <http://gut.bmj.com/cgi/content/abstract/gut.2006.101634v2>. – Date of access: 20.01.2008.
34. Рысс, Е. С. Фармакотерапия язвенной болезни / Е. С. Рысс, Э. Э. Звартау. – СПб.; М.: Невский Диалект – БИНОМ, 1998. – 253 с.
35. *Helicobacter pylori* – инфекция: современные аспекты диагностики и терапии: пособие для врачей. / Л. В. Кудрявцева [и др.]; НИИ физ.-хим. медицины МЗ РФ, Науч.-производствен. фирма «ЛИТЕХ», Науч. центр Здоровья Детей, Центр. клин. больница МЦ УД Президента РФ. – М., 2004. – 41 с.
36. Шорох, Г. П. Язвенные гастродуоденальные кровотечения (тактика и лечение) / Г. П. Шорох, В. В. Климович. – Минск: Промпечать, 1998. – 156 с.

Поступила 07.12.2009 г.

Принята в печать 04.03.2010 г.

ЭФИРНЫЕ МАСЛА – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ИСТОЧНИКИ ПРИ РАЗРАБОТКЕ АНТИМИКРОБНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНЫХ РАН

ФРОЛОВА А.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. В качестве перспективных источников при подборе компонентов лекарственного средства растительного происхождения для местного лечения гнойных ран изучены официальные препараты эфирных масел. In vitro проведен сравнительный анализ антимикробной и антимикотической активности эфирных масел «Базилик», «Березовый деготь», «Кориандр», «Можжевельник», «Мята», «Полынь», «Сосна», «Фенхель», «Чабрец», «Чайное дерево», спиртовые настойки «Прополис», «Хлорфиллипт», «Эвкалипт». Показано, что эфирные масла «Березовый деготь» и «Фенхель» в отличие от всех остальных образцов проявили достоверно более выраженный антимикробный эффект в отношении исследованной грамположительной и грамотрицательной микрофлоры, а также дрожжеподобного гриба *C. albicans* и могут быть рекомендованы в качестве перспективных источников при разработке лекарственных средств для лечения гнойных ран. Установлено, что рекомендуемые в оториноларингологической практике «Можжевельник» и «Хлорфиллипт» не обладают антимикробной и антимикотической активностью в отношении возбудителей раневой инфекции.

Ключевые слова: эфирные масла, антимикробная активность, антимикотический эффект, раневая инфекция.

Abstract. As promising sources on selection of components of a herbal remedy for local treatment of purulent wounds officinal preparations of ethereal oils were studied. In vitro the comparative analysis of antimicrobial and antimycotic activity of such oils as «Ocimum», «Wormwood», «Coriandrum», «Juniperus», «Mentha», «Artemisia», «Pinus», «Foeniculum», «Thymus», «the tea tree», and spirit tinctures «Propolis», «Chlorophylliptum», «Eucalyptus» was made.

It has been shown, that ethereal oils «Birch tar» and «Fennel» unlike all other samples have demonstrated reliably more marked antimicrobial effect in relation to the investigated gram-positive and gram-negative microflorae, and also *C. albicans*, and can be recommended as promising components on the development of medicinal preparations for local treatment of purulent wounds. It has been determined, that recommended in otorhinolaryngology practice both «Juniperus» and «Chlorophylliptum» do not possess antimicrobial and antimycotic activity in relation to causative agents of wound infections.

Лечение гнойных ран по-прежнему остается чрезвычайно сложной и нерешенной проблемой практической медицины. На сегодняшний день она приобрела социально-экономическую значимость в масштабах государства. Это обусловлено ря-

дом причин, главенствующими из которых выступают изменение биологических свойств возбудителей хирургической инфекции и их растущая антибиотикорезистентность, способствующая увеличению числа гнойно-воспалительных заболеваний и послеоперационных осложнений различной локализации, тяжело протекающих и не поддающихся традиционному лечению [1-7]. Поэтому поиск альтерна-

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

тивных лекарственных средств, обладающих широким спектром антимикробной и противогрибковой активности, является весьма актуальным.

Если XX век ознаменовался в медицине изобилием синтетических препаратов, то в нынешнем столетии отмечается повышенный интерес к лекарственным средствам растительного происхождения. Не прибегая к дорогостоящим технологиям и оборудованию, используя перспективные растительные источники, можно создать новые эффективные и при этом относительно дешевые лекарственные средства [8-10].

Лечебные свойства растений обуславливают их действующие вещества, на основе которых или путем синтеза которых фармацевтическая промышленность выпускает эффективные лекарственные средства. Растения, богатые эфирными маслами, занимают лидирующее положение (33%) в качестве сырьевых источников [11-12]. Методы прессования, кипячения и вымачивания для получения благоухающих эссенций из цветов, листьев, древесины, смол и камедей использовались еще в Древнем Египте, Греции, Риме. За последние 2 века значительного прогресса достигли исследования химической структуры эфирных масел, благодаря чему расширился арсенал производимых средств из них.

Термин «ароматерапия» ввел французский химик Р.М. Гаттефоссе в 1937 году. Случайно обнаружив эффективность лавандового масла при лечении ожога, он провел исследование множества других эфирных масел. В заключении ученый отметил: «Кроме своих антисептических и антимикробных свойств, эфирные масла обладают мощным, возбуждающим энергию эффектом и заживляют раны. В будущем их роль даже возрастет».

Антимикробный эффект летучих ароматических веществ доказан многочисленными зарубежными исследованиями. Так, египетскими учеными выявлена выраженная активность эфирных масел из надземных органов (листьев, цветков, стеблей) дикорастущих *Achillea fragrantissima*, *Artemisia judaica*, *Pituranthos tortuosus* в отношении *E. coli*,

P. aeruginosa, *S. aureus*, *B. subtilis*, *Candida albicans* и *Aspergillus niger* [13]. Проведенный анализ эфирных масел, экстрагированных из 43 ароматических, пряных и лекарственных растений Камеруна, продемонстрировал наличие антимикробной активности у 30 образцов [14]. *Thymus vulgaris*, обладающий выраженным антимикробным эффектом в отношении *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, считается наиболее признанным среди ароматических трав, включая *Eugenia caryophyllus*, *Cinnamomum zeylanium*, *Cuminum cyminum*, широко используемых в медицине Аюрведа.

В России первые промышленные заготовки эфирно-масличных растений были проведены в 1929 г., а в 1931 г. Южно-сибирская флористическая экспедиция направилась в Алтайский край для изучения экономической целесообразности использования дикорастущих эфирноносителей в производственных целях [15].

Множество работ отечественных ученых подтвердили высокую эффективность фитонцидных фракций и эфирных масел чеснока, лука, хвойных растений [16-19]. Н.Н. Петров, А.С. Чечулин (1942) рекомендовали лечение свежих ран пихтовым бальзамом. По данным В.И. Астрахана (1953), эфирное масло пихты сибирской оказалось активным в отношении анаэробной микрофлоры. А.Е. Битгафт (1959) показал, что спиртовые извлечения из ее коры проявляют бактерицидное действие по отношению к грамположительным патогенам. А.М. Чейшвили (1996) предложил для лечения долго не заживающих ран и язв препараты из пихты дальневосточной [20].

Р.Х. Алмаев и А.Г. Королев (1974) доказали, что ингаляции 10% раствором эфирного масла чабреца приводят к снижению микробной обсемененности слизистой оболочки носа и исчезновению признаков воспаления. Н.В. Казаринова с соавт. (1998, 1999) предлагает использовать эфирные масла душицы обыкновенной в качестве перспективного источника для разработки новых высокоэффективных препаратов в отношении возбудителей внутрибольничных инфекций [21-22]. Эфирные масла тимьяна обыкновенного, шал-

фея лекарственного, мяты перечной также обладают широким спектром антимикробного действия, включая *P. vulgaris* и *P. aeruginosa* [23]. В.Б. Браславский с соавт. (1991) доказали, что 80%-ным спиртовым экстрактам из почек тополя черного, бальзамического, дельтовидного присуц выраженный антимикробный эффект в отношении грамположительных микроорганизмов, превосходящий таковой у экстракта прополиса и эвкалиптового масла [24]. Л.П. Цеденовой с соавт. (1999) показано, что при концентрации в питательной среде 0,1-0,6% эфирных масел полыни Лерха наблюдается полное подавление роста *S. aureus* [25].

На сегодняшний день достаточный арсенал препаратов, содержащих в своем составе биологически активные вещества из эфирно-масличных растений, широко применяется при лечении различных заболеваний [26–29]. Наиболее часто они рекомендуются в качестве антисептических, противовоспалительных средств при лечении заболеваний верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Известно их местнообезболивающее, отвлекающее, согревающее, спазмолитическое, умеренное мочегонное, ранозаживляющее действие.

В последние десятилетия на белорусском фармацевтическом рынке появились официальные препараты эфирных масел. Наиболее распространенными в качестве как компонентов, так и самостоятельных средств выступают эвкалиптовое и мятное, лавандовое, гвоздичное, аирное, пихтовое, сосновое, терпентинное масла.

Целью настоящей работы явилось проведение сравнительного изучения антимикробной и антимикотической активности некоторых официальных препаратов «эфирное масло» для выявления наиболее перспективных из них при разработке новых лекарственных средств для местного лечения раневой инфекции.

Методы

Для сравнительного анализа взяты представленные в свободной аптечной продаже официальные препараты эфирных масел «Ба-

зилик», «Березовый деготь», «Кориандр», «Можжевельник», «Мята», «Полынь», «Сосна», «Фенхель», «Чабрец», «Чайное дерево», спиртовые настойки «Эвкалипт», «Хлорфиллипт», «Прополис».

В качестве контролей использованы стерильный физиологический раствор, спирт этиловый – компонент настоек.

In vitro методом диффузии в агар выраженность антимикробной и антимикотической активности образцов определена в отношении музейных штаммов *S. aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *C. albicans* и референс-штаммов основных возбудителей хирургической инфекции, изолированных из патологического материала пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями, находившихся на лечении в Республиканском научно-практическом центре «Инфекция в хирургии». Штаммы *Candida albicans* получены также у пациентов, обследованных на кафедре терапевтической стоматологии УО «Витебский государственный медицинский университет» [30].

На чашку Петри с мясопептонным агаром (МПА) вносилась взвесь 10^5 колониеобразующих единиц (КОЕ) суточной культуры исследуемого штамма микроорганизма. Испытуемый образец, спирт этиловый и стерильный физиологический раствор (контроль) в объеме 20 мкл вносились в лунки и после суточной инкубации в термостате при $t=37^\circ\text{C}$ измерялись зоны ингибирования роста микроорганизмов. При отсутствии зоны подавления роста считалось, что антимикробная активность отсутствует.

Результаты и обсуждение

Как показали исследования, антимикробная и антимикотическая активность в отношении всех возбудителей отсутствовала у эфирного масла «Можжевельник» и спиртовой настойки «Хлорфиллипт».

Эфирное масло «Базилик» обладает антимикробным эффектом в отношении грамположительной и грамотрицательной микрофлоры, при этом эффект более выражен в отношении кишечной палочки ($p<0,05$). Диамет-

ры зоны подавления роста составили: *S. aureus* – $13,8 \pm 0,05$ мм, *B. subtilis* – $14,3 \pm 0,21$ мм, *E. coli* – $18,5 \pm 0,53$ мм, *P. aeruginosa* – $3,9 \pm 0,32$ мм, *A. baumannii* – $12,7 \pm 0,21$ мм, *K. pneumoniae* – $12,8 \pm 0,18$ мм, *P. vulgaris* – $14,7 \pm 0,23$ мм, *C. albicans* – $19,2 \pm 0,2$ мм.

Эфирное масло «Березовый деготь» в отношении грамположительной и грамотрицательной микрофлоры проявил антимикробный эффект, достоверно более выраженный, чем у эфирного масла «Базилик» ($p < 0,001$). *S. aureus*, *B. subtilis*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris* оказались наиболее чувствительными к маслу. Так, диаметр зоны подавления роста *S. aureus* составил $25,1 \pm 0,27$ мм, *B. subtilis* – $26,2 \pm 0,63$ мм, *E. coli* – $18,7 \pm 0,59$ мм, *P. aeruginosa* – $19,5 \pm 0,13$ мм, *A. baumannii* – $19,3 \pm 0,32$ мм, *K. pneumoniae* – $25,8 \pm 0,12$ мм, *P. vulgaris* – $25,3 \pm 0,18$ мм, *C. albicans* – $38 \pm 0,53$ мм.

Эфирное масло «Кориандр» достоверно не отличалось по эффекту от предыдущего препарата в отношении *A. baumannii*, диаметр зоны ингибирования роста которого составил $18,1 \pm 0,14$ мм, однако достоверно уступало в отношении остальных микроорганизмов. Так, для *S. aureus* диаметр зоны ингибирования составил $7,4 \pm 0,07$ мм, *B. subtilis* – $7,5 \pm 0,14$ мм, *E. coli* – $7,7 \pm 0,11$ мм, *P. aeruginosa* – $2,7 \pm$

$0,23$ мм, *K. pneumoniae* – $6,6 \pm 0,15$ мм, *P. vulgaris* – $14,4 \pm 0,22$ мм, *C. albicans* – $12,6 \pm 0,14$ мм.

Эфирное масло «Мята» проявило слабый антимикробный эффект в отношении как грамположительной, так и грамотрицательной микрофлоры. Диаметры зоны подавления роста составили: *S. aureus* – $4,2 \pm 0,41$ мм, *B. subtilis* – $5,9 \pm 0,98$ мм, *E. coli* – $2,2 \pm 0,50$ мм, *P. aeruginosa* – $6,4 \pm 0,06$ мм, *A. baumannii* – $8,8 \pm 0,22$ мм, *K. pneumoniae* – $6,8 \pm 0,12$ мм, *P. vulgaris* – $6,7 \pm 0,11$ мм, *C. albicans* – $7,2 \pm 0,08$ мм.

Под действием эфирного масла «Полынь» диаметры зон ингибирования роста возбудителей были следующими: *S. aureus* – $7,2 \pm 0,07$ мм, *B. subtilis* – $7,6 \pm 0,29$ мм, *E. coli* – $8,4 \pm 0,39$ мм, *P. aeruginosa* – $10,8 \pm 0,22$ мм, *A. baumannii* – $9,4 \pm 0,11$ мм, *K. pneumoniae* – $8,9 \pm 0,09$ мм, *P. vulgaris* – $19,3 \pm 0,23$ мм, *C. albicans* – $8,3 \pm 0,1$ мм.

Эфирное масло «Сосна» оказалось мало эффективным против микроорганизмов, за исключением протей. Так, диаметр зоны ингибирования роста *S. aureus* составил $8,1 \pm 0,04$ мм, *B. subtilis* – $8,2 \pm 0,1$ мм, *E. coli* – $8,1 \pm 0,07$ мм, *P. aeruginosa* – $9,5 \pm 0,1$ мм, *A. baumannii* – $9,4 \pm 0,15$ мм, *K. pneumoniae* – $7,1 \pm 0,09$ мм, *P. vulgaris* – $16,2 \pm 0,33$ мм, *C. albicans* – $6,8 \pm 0,06$ мм.

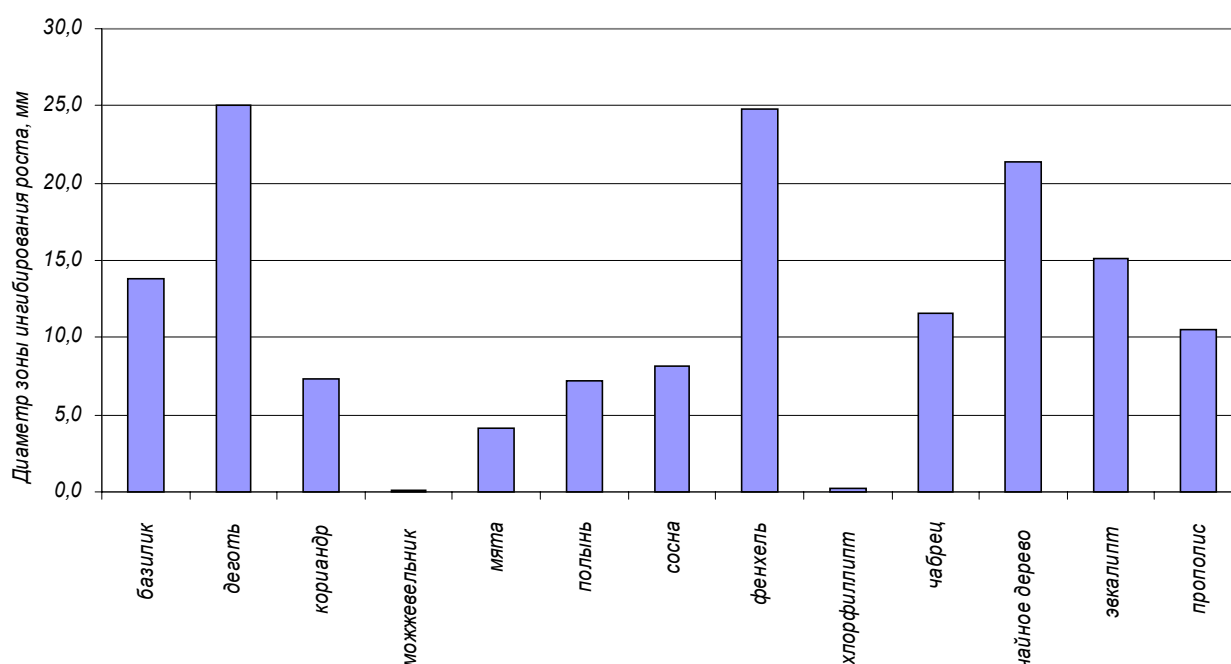
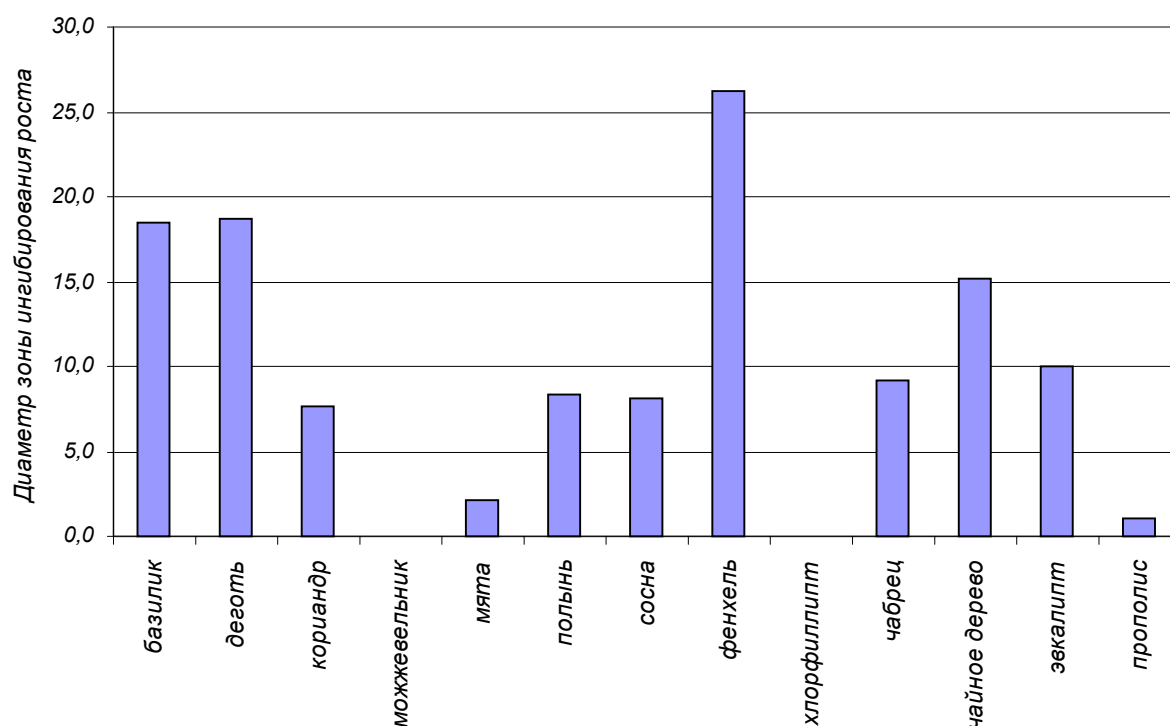


Рис.1. Диаметр зоны ингибирования роста *S. aureus*.

Рис.2. Диаметр зоны ингибирования роста *E. coli*.

Эфирное масло «Фенхель» наравне с «Березовым дегтем» отличалось выраженным антимикробным эффектом в отношении большинства штаммов, при этом оно было более активным против *E. coli* и *C. albicans* ($p < 0,001$) и несколько уступало ему и «Чайному дереву» в отношении протей. Диаметр зоны ингибирования роста *S. aureus* составил $24,8 \pm 0,07$ мм, *B. subtilis* – $24,9 \pm 0,08$ мм, *E. coli* – $26,3 \pm 0,16$ мм, *P. aeruginosa* – $16,9 \pm 0,14$ мм, *A. baumannii* – $19 \pm 0,56$ мм, *K. pneumoniae* – $22,7 \pm 0,3$ мм, *P. vulgaris* – $23,6 \pm 0,53$ мм, *C. albicans* – $39,7 \pm 0,11$ мм.

Диаметры зон ингибирования роста под действием эфирного масла «Чабрец» составили: *S. aureus* – $11,5 \pm 0,11$ мм, *B. subtilis* – $12,5 \pm 0,14$ мм, *E. coli* – $9,2 \pm 0,18$ мм, *P. aeruginosa* – $9,4 \pm 0,13$ мм, *A. baumannii* – $11 \pm 0,21$ мм, *K. pneumoniae* – $6,9 \pm 0,09$ мм, *P. vulgaris* – $19 \pm 0,32$ мм, *C. albicans* – $7,4 \pm 0,09$ мм.

Эфирное масло «Чайное дерево» отличалось выраженной активностью в отношении грамположительной микрофлоры. Так, для *S. aureus* и *B. subtilis* диаметр зоны ингибирования роста составил $21,4 \pm 0,23$ мм и $23,2 \pm 0,27$ мм соответственно. Высокая активность

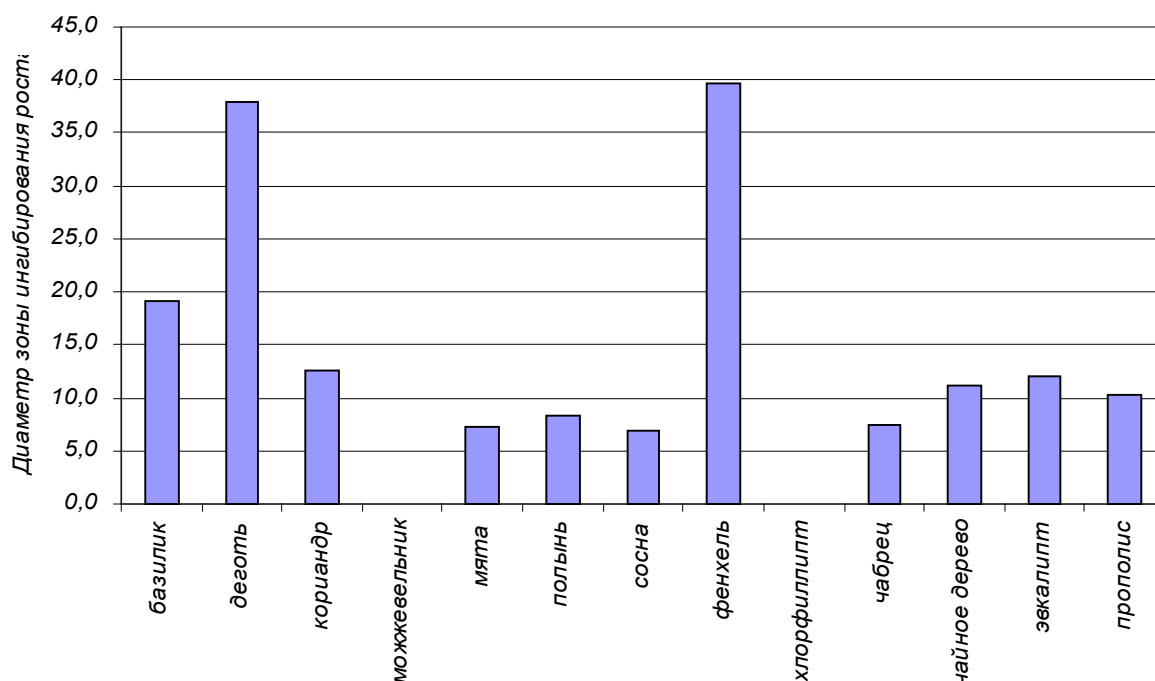
препарата зафиксирована и против *P. vulgaris* – диаметр зоны ингибирования равен $23,9 \pm 0,23$ мм. В отношении остальных штаммов эффект был слабее, для *E. coli* – $15,1 \pm 0,18$ мм, *P. aeruginosa* – $10,3 \pm 0,05$ мм, *A. baumannii* – $15,2 \pm 0,18$ мм, *K. pneumoniae* – $15,5 \pm 0,28$ мм, *C. albicans* – $11,2 \pm 0,26$ мм.

Спиртовые настойки «Прополис» и «Эвкалипт» не только уступали по силе эфирным маслам, но и отличались между собой.

Антимикробный и антимикотический эффект «Прополиса» характеризовался следующими диаметрами зон: для *S. aureus* – $10,5 \pm 0,5$ мм, *B. subtilis* – $10,6 \pm 0,34$ мм, *E. coli* – $1,1 \pm 0,37$ мм, *A. baumannii* – $7,1 \pm 0,07$ мм, *C. albicans* – $10,3 \pm 0,04$ мм.

Необходимо отметить, что 82,5% штаммов *E. coli*, 21% штаммов *P. aeruginosa*, 100% изолятов *K. pneumoniae* и *P. vulgaris* были резистентны к прополису. В 17,5% и 79% наблюдений диаметры зон ингибирования не превышали 6-7 мм для *E. coli* и *P. aeruginosa* соответственно.

Диаметр зоны ингибирования роста *S. aureus* настоек «Эвкалипт» составил $15,1 \pm 0,05$ мм, *B. subtilis* – $15,5 \pm 0,18$ мм, *E. coli* –

Рис.3. Диаметр зоны ингибирования роста *C. albicans*.

10 ± 0,07 мм, *P. aeruginosa* – 11,3 ± 0,11 мм, *A. baumannii* – 10,6 ± 0,2 мм, *K. pneumoniae* – 12,9 ± 0,09 мм, *P. vulgaris* – 10,8 ± 0,24 мм, *C. albicans* – 12,1 ± 0,25 мм.

Сравнительная оценка антимикробного эффекта каждого из образцов в отношении исследуемой грамположительной (на примере *S. aureus*) и грамотрицательной микрофлоры (*E. coli*), а также дрожжеподобного гриба *C. albicans* приведена на рисунках 1-3.

Опираясь на полученные данные и на установленную ранее превалирующую роль грамположительной микрофлоры в развитии гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений, в качестве наиболее перспективных для борьбы с хирургической инфекцией среди изученных официальных препаратов эфирных масел выбраны «Березовый деготь» и «Фенхель». Эти препараты оказались наиболее эффективными и в отношении *C. albicans*.

Заключение

1. Исследованные официальные препараты за исключением «Можжевельника» и

«Хлорфиллипта» проявляют антимикробный и антимикотический эффект в отношении возбудителей хирургической инфекции.

2. Эфирные масла «Березовый деготь», «Базилик», «Чайное дерево», «Фенхель» обладают высокой антимикробной активностью в отношении *E. coli*.

3. Эфирные масла «Березовый деготь» и «Фенхель» отличаются достоверно более выраженным антимикробным и антимикотическим эффектом в отношении исследованной грамположительной и грамотрицательной микрофлоры, а также дрожжеподобного гриба *C. albicans* и могут быть рекомендованы в качестве перспективных источников или компонентов при разработке лекарственных средств для местного лечения гнойных ран.

Литература

1. Абаев, Ю.К. Современные особенности хирургической инфекции / Ю.К. Абаев // Вестн. хирургии. – 2005. – Т. 164, № 3. – С. 107–111.
2. Блатун, Л.А. Некоторые аспекты госпитальной инфекции / Л.А. Блатун // Врач. – 2005. – №1. – С. 3–5.
3. Ерюхин, И.А. Инфекция в хирургии. Старая проблема накануне нового тысячелетия (часть I) / И.А. Ерю-

- хин // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 1998. – № 1. – С. 85–91.
4. Илюкевич, Г.В. Синегнойная инфекция: в новый век со старой проблемой / Г.В. Илюкевич // Мед. новости. – 2004. – №12. – С. 3–8.
 5. Козлов, Р.С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль / Р.С. Козлов // Клини. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 16–30.
 6. Косинец А.Н., Стручков Ю.В. Инфекция в хирургии: руководство / А.Н. Косинец, Ю.В. Стручков. – Витебск: ВГМУ, 2004. – 510 с.
 7. Стручков, В.И. Хирургические инфекции / В.И. Стручков, В.К. Гостищев, Ю.В. Стручков. – М.: Медицина, 1991. – 560 с.
 8. Гриневич, М.А. Информационный поиск перспективных лекарственных растений. – Л.: Наука. 1990. – 138 с.
 9. 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.
 10. Шретер, А.И. Результаты и перспективы научных исследований в области создания лекарственных средств из растительного сырья / А.И. Шретер [и др.] // Раст. ресурсы. – 1996. – Вып. 3, Т. 22. – С. 435–438.
 11. Кабишев, К.Э. Фитопрепараты в отечественной дерматологической практике / К.Э. Кабишев // Вестник ВГУ. – 2005. – № 1. – С. 189–204.
 12. Бубенчикова, В.Н. Антимикробная активность некоторых представителей флоры Центрального Черноземья / В.Н. Бубенчикова, И.Л. Дроздова, М.В. Покровский // Человек и лекарство: тез. докл. Рос. нац. конгр., Москва, 2–6 апреля 2001 г.: М., 2001. – С. 550.
 13. Al-Gaby Ali M. Chemical analysis, antimicrobial activity, and the essential oils from some wild herbs in Egypt / Al-Gaby Ali M., F. Allam Reda // J. Herbs, Spices and Med. Plants. – 2000. – Vol. 7, № 1. – P. 15–23.
 14. Biyiti, L. Antimicrobial activity of some essential oils extracted from aromatic and medicinal plants of Cameroon / L. Biyiti, P.H. Amvam, G. Lamaty // Phytoparasitica. – 1997. – Vol. 25, № 1. – P. 85.
 15. Зудилов, И.Е. Эфирные масла дикорастущих растений Алтая / И.Е. Зудилов // Труды Томского госунивер. – 1935. – Т. 87, Вып. 2. – С. 122–131.
 16. Граменицкая, В.Г. О бактерицидных свойствах чеснока / В.Г. Граменицкая. – Сб. «Фитонциды, их роль в природе и значение для медицины». – М., 1952. – С. 50–64.
 17. Клименко, А.А. Опыт лечения инфицированных ран порошком чеснока / А.А. Клименко // Тез. докл. совещ. по пробл. фитотерап. Л., 1954. – С. 64–69.
 18. Ризнеков, В.Е. Биологически активные субстанции чеснока (*Allium sativum* L.) и его аппликации / В.Е. Ризнеков, В.Г. Макаров // Вопросы питания. – 2003. – 72(4). – С. 42–46.
 19. Groppo, F.C. Antimicrobial activity of garlic, tea tree oil, and chlorhexidine against oral microorganisms / F.C. Groppo // Int. Dent. J. – 2005. – Dec. 52 (6). – P. 433–437.
 20. Чейшвили, А.М. Лечение гнойных долго не заживающих ран и язв препаратами дальневосточной пихты: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / А.М. Чейшвили; Сиб. мед. акад. – Владивосток, 1996. – 25 с.
 21. Казаринова, Н.В. Использование эфирных масел для борьбы с госпитальными гнойно-септическими инфекциями / Н.В. Казаринова, К.Г. Ткаченко // Проблемы ботаники на рубеже 20–21 вв.: тез. докл. науч.-практ. конф. – СПб., 1998. – С. 339.
 22. Опыт использования эфирных масел *Origanum vulgare* L. и *Origanum tythnthus* Gontsch. для борьбы с внутрибольничными инфекциями / Н.В. Казаринова [и др.] // Раст. ресурсы. – 1999. – Т. 35, № 4. – С. 51–58.
 23. Доля, В.С. Микробиологическое исследование эфирных масел растительных семян Яснотковых / В.С. Доля [и др.] // Человек и здоровье: Курск. гос. мед. ун-т. – 1999. – №2. – С. 240–243.
 24. Браславский, В.Б. Антимикробная активность экстрактов и эфирных масел почек некоторых видов *Populus* L. / В.Б. Браславский, В.А. Куркин, И.П. Жданов // Раст. ресурсы. – 1991. – Т. 27. – Вып. 2. – С. 77–81.
 25. Антимикробная активность эфирных масел *Artemisia lerchiana* Web. ex Stechm., произрастающей в Калмыкии / Л.П. Цеденова [и др.] // Раст. ресурсы. – 1999. – Т. 35, №4. – С. 58–61.
 26. Машковский, Д.М. Лекарственные средства: пособие для врачей / Д.М. Машковский. – М.: Новая волна. – 2005. – 608 с.
 27. Вишнякова, Л.А. Антимикробное действие эфирных масел на возбудителей воспалительных заболеваний легких / Л.А. Вишнякова [и др.] // Сб. науч. труд. Всесоюз. НИИ пульмон. «Актуал. вопр. проф. неспец. забол. легких». Под ред. П.П. Горбенко. – Л., 1985. – С. 133–137.
 28. Николаевский, В.В. Биологическая активность эфирных масел / В.В. Николаевский, А.Е. Еременко, И.К. Иванов. – М.: Медицина. – 1987. – 144 с.
 29. Николаевский, В.В. Ароматерапия. – М.: Медицина, 2000. – 331 с.
 30. Красильников, А.П. Справочник по антисептике / А.П. Красильников. – Минск: Вышэйшая школа, 1995. – 366 с.

Поступила 23.12.2009 г.

Принята в печать 04.03.2010 г.

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ НОСА

КУНИЦКИЙ В.С.*, СЕМЕНОВ С.А.***, КУЛИКОВ А.В.**

УО «Витебский государственный медицинский университет»*,

УЗ «Витебская областная клиническая больница»***

Резюме. В статье проведен анализ лечения 151 больного с переломом костей носа с деформацией наружного носа. Репозиция костей носа эффективна при лечении свежих переломов, однако, у пациентов с давностью перелома 14 и более суток, а также при наличии стойкой посттравматической деформации наружного носа в анамнезе в большинстве случаев удастся только улучшить форму носа, но не восстановить ее. Использование по показаниям способов закрытой ринопластики и риносептопластики в остром периоде травмы позволяет повысить эффективность лечения больных, восстановить форму носа, значительно улучшить носовое дыхание, избежать повторных госпитализаций и операций.

Ключевые слова: перелом костей носа, репозиция, ринопластика, риносептопластика.

Abstract. Treatment analysis of 151 patients with fractures of the nasal bones with deformity of the external nose is presented in this article. Nasal bones reposition is effective in case of treatment of recent fractures, though in patients with the fractures lasting for 14 days and more as well as in the presence of stable posttraumatic deformity of the external nose in anamnesis in the majority of cases it is possible only to improve the shape of the nose without its restoration. The use of closed rhinoplasty and rhinoseptoplasty methods if indicated in the acute period of trauma permits to increase the effectiveness of patients' treatment, to restore the shape of the nose, to improve significantly the nasal breathing and to avoid recurrent surgical interventions and hospitalizations.

Переломы костей носа являются наиболее часто встречаемой травмой лицевого скелета и ЛОР-органов [1, 2, 3], требующей хирургического лечения.

Восстановление формы наружного носа является особенно важной задачей, т.к. неблагоприятные последствия травмы в косметическом плане в ряде случаев могут привести к психическим расстройствам у пострадавших; есть профессии, для которых важен благоприятный внешний облик работника [4]. Деформация наружного носа, смещенная при травме носовая перегородка приводят к затруднению носового дыхания, что неблагоприятно сказывается на функциональных показа-

телях слизистых оболочек полости носа и нижележащих дыхательных путей [5].

Имеющиеся сведения о сроках выполнения вмешательства, инструментах и технике хирургической коррекции, способах фиксации костных отломков при восстановлении формы носа вариabельны, а иногда и противоречивы.

Большинство исследователей рекомендуют проводить восстановление формы носа в ранние сроки после травмы – в течение первой недели, когда отек тканей не мешает определить характер деформации, а соединительнотканые рубцы еще не сформировались. Максимально допустимые сроки для репозиции костей носа варьируют от одной до четырех недель после травмы [1, 6, 7, 8].

Для репозиции костей носа многие авторы используют различные инструменты:

Адрес для корреспонденции: 210037, г. Витебск, ул. Воинов-Интернационалистов, 37, e-mail: sergsemenov2008@rambler.ru. – Семенов С.А.

элеваторы Волкова и Boies, кровоостанавливающий зажим с резиновой трубкой на конце, пружинный ринокласт Бесшапочного, щипцы Устьянова, Asch и Walsham, проводить вправление отломков можно и пальцем руки, вводимым в полость носа [8, 9, 10].

Ряд авторов после вправления костных отломков не рекомендуют проводить их фиксацию, однако большинство осуществляет фиксацию костных отломков с помощью различных видов передней носовой тампонады. Для тампонады используют марлевые турунды, пропитанные парафином, вазелином, синтомициновой эмульсией, сухим тромбином, перекисью водорода, гемостатической пастой, йодоформные тампоны. Вместе с тампонами в полость носа могут устанавливаться септальные сплинты. Применяются различные методы наружной фиксации: повязки из гипса и коллодия, шины, аппараты различной конструкции [5, 11, 13].

Распространенность переломов костей носа среди населения определяет дальнейшее совершенствование подходов к их лечению, способствующих повышению эффективности лечения больных.

Целью данной работы явилось изучение результатов лечения пациентов с переломами костей носа с деформацией наружного носа, проходивших лечение в оториноларингологическом отделении для взрослых УЗ «Витебская областная клиническая больница» в 2005-2009 гг.

Методы

В исследование включен 151 пациент в возрасте от 15 до 57 лет (28 женщин, 123 мужчины) с переломом костей носа с деформацией наружного носа. Больные обследованы общеклинически, а также визуально оценена форма носа (некоторые сфотографированы), проведена пальпация носа, передняя риноскопия. Для подтверждения перелома всем пациентам выполнялась рентгенография костей носа в боковых проекциях (справа и слева), у ряда больных дополнительно назначалась рентгенография костей носа в прямой затылочно-подбородочной проекции, ультразвуковое исследование

костей носа, компьютерная томография черепа и головного мозга. Функцию носового дыхания оценивали методом передней активной риноманометрии с помощью диагностического компьютерного медицинского прибора – прессотахоспирографа ПТС 14П-01 «Ринолан».

Все больные были подвергнуты хирургическому лечению, целью которого являлось восстановление формы наружного носа. В зависимости от используемой методики операции пациенты были распределены на 2 группы. В первую группу вошли 136 пациентов, у которых выполнялась репозиция костей носа в 2005-2006 гг. Во вторую группу включены 15 пациентов, у которых восстановление формы носа проводили по типу ранней закрытой ринопластики или риносептопластики (2005-2009 гг.). Пациенты первой группы были дополнительно разделены на подгруппы в зависимости от давности перелома и наличия стойкой посттравматической деформации носа в анамнезе. Критериями включения пациентов во вторую группу были: перелом с давностью 14 и более суток после травмы, повторный перелом со стойкой посттравматической деформацией наружного носа в анамнезе (деформация носа увеличилась после последней травмы), перелом с давностью менее 14 суток со смещением носовой перегородки и неэффективностью репозиции костей носа.

При репозиции костей носа одновременно использовали элеватор Волкова для поднятия ската носа и наружное пальцевое давление для устранения бокового смещения. Если пирамида носа не устанавливалась по средней линии, при давности перелома более 7 дней или наличии стойкой посттравматической деформации носа в анамнезе дополнительно использовали ринокласт. С целью фиксации отломков и гемостаза проводили тампонаду носа марлевой турундой с мазью «Левомеколь», чаще с одной стороны – со стороны запавшего ската. Однако при репозиции не только костей наружного носа, но и попытке репозиции носовой перегородки при ее значительном смещении проводилась двусторонняя тампонада. Наружную фиксацию сразу после операции не использовали, гипсовую

лонгету накладывали на нос после удаления тампонов через 3-5 суток при подвижности и смещении пирамиды носа.

При выполнении риносептопластики вначале проводили операцию на носовой перегородке. Скальпелем делали вертикальный эндоназальный полупроницающий (hemitransfixion incision) разрез носовой перегородки слева, отслаивали мукоперихондриальные лоскуты с обеих сторон от четырехугольного хряща отсосом-распатором со скошенным рабочим концом. Затем выделяли и обнажали область премаксиллы. Отслоив листки мукоперихондрия и мукопериоста на достаточном протяжении с обеих сторон, проводили разрезы четырехугольного хряща так, чтобы он оказывался мобилизованным спереди, снизу и сзади. При наличии девиации хряща делали насечки с вогнутой стороны, выступающие гребни иссекали. Если хрящ не удавалось выровнять, то проводили его резекцию, при этом оставляли не менее 5-7 мм под спинкой носа. Хрящ моделировали, при этом использовали специальное устройство «Устройство для послойного получения срезов хрящевых тканей» (патент № 3137, 2006.02.20) и ровную пластинку реимплантировали после реконструкции костной части перегородки. При реконструкции костной части перегородки шипы и гребни сбивали долотом, смещенные части перпендикулярной пластинки решетчатой кости мобилизовали и устанавливали в срединное положение, прямую часть сошника при отклонении от срединного положения смещали щипцами или браншами носового зеркала Киллиана. Участки кости, которым не удавалось придать срединное положение или наслаивающиеся друг на друга, удалялись с помощью окончатых щипцов Брюннинга. Дальнейшим этапом в ходе операции являлось восстановление формы наружного носа (ринопластика). Выполнялся эндоназальный межхрящевой разрез с той стороны, куда смещена пирамида носа. Затем с помощью отсоса-распатора делали узкий туннель с выходом на спинку носа, в этот туннель вводили ножницы-распатор (патент №5544, 2009.08.30) и проводили отслойку мягких тканей и над-

костницы над пирамидой носа. После чего с помощью элеватора Волкова (или шпателя) и пальцевого давления пирамида носа устанавливалась по средней линии, приподнимался запавший скат носа. Если сохранялось смещение пирамиды носа в сторону исходного положения, проводили мобилизацию пирамиды носа с помощью ринокласта оригинальной конструкции либо остеотомию долотом. Затем хрящ носовой перегородки фиксировали по средней линии П-образным транссептальными швами. На место первичного разреза на перегородке накладывали 1-2 направляющих шва. Межхрящевой разрез не ушивали. Заканчивали операцию тампонадой полости носа. В верхние отделы полости носа под носовые кости вводили марлевые турунды, пропитанные мазью «Левомеколь» или синтомициновой мазью. В нижние отделы полости носа вводили тампоны, сделанные по оригинальной методике (патент № 3822, 2007. 02. 19), состоящие из цилиндрического латексного или резинового чехла-капсулы, трубчатого дыхательного канала и марлевых турунд. На наружный нос накладывали гипсовую лонгету, которую фиксировали пластырем. Резиново-марлевые тампоны удаляли через 24-48 часов после операции, марлевые тампоны из верхних отделов полости носа через 3-4 суток, гипсовая лонгета снималась на 5-7 день.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пролеченных пациентов составил $26,9 \pm 9,97$ лет, наиболее частой деформацией наружного носа являлось боковое смещение пирамиды носа с западением одного из скатов – было у 129 пациентов (85,4%), причем преобладало смещение пирамиды носа вправо с западением левого ската носа – у 78 пациентов (51,7%).

Из 136 пациентов первой группы восстановить форму носа удалось у 119 человек (87,5%), у 17 человек форма носа только улучшена (12,5%).

Пациенты, перенесшие репозицию костей носа, без стойкой посттравматической деформации носа в анамнезе (125 человек) в за-

Таблица 1

Распределение пациентов в зависимости от давности перелома и эффективности лечения

	Давность перелома (сутки)																	Всего
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	14	16	18	22	24	
Количество пациентов	29	27	26	10	5	4	2	4	4	3	3	2	1	2	1	1	1	125
Количество пациентов с неполным восстановлением формы носа	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	1	2	1	1	-	8

висимости от давности перелома и эффективности хирургического вмешательства, распределены следующим образом (таблицу 1).

Как следует из таблицы, большинство пациентов (66,4%) обратились и были прооперированы в течение первых 3-х суток после травмы, у всех форма носа восстановлена. Количество пациентов с неполным восстановлением формы носа возрастает с увеличением давности травмы, а если после перелома прошло 14 и более суток, то форму носа удалось восстановить лишь у 1 (16,7%) из 6 пациентов. Наиболее частыми причинами отсрочки хирургического вмешательства были: наличие сопутствующей патологии, позднее обращение пациента, длительное сохранение отечности мягких тканей наружного носа.

Из 11 больных первой группы, у которых перелом костей носа с деформацией наружного носа сочетался со стойкой посттравматической деформацией носа в анамнезе, восстановить форму носа удалось у двоих (18%), у остальных девяти – только улучшить, несмотря на полное восстановление формы носа во время операции и более длительную иммобилизацию. После снятия иммобилизации происходило небольшое смещение в сторону деформации (рис.1).

Неполное восстановление формы носа у 17 пациентов требовало повторных вмешательств, однако большинство пациентов от повторной операции отказались, им рекомендована ринопластика или риносептопластика в плановом порядке.



Рис.1 Больной П. Д-з: повторный перелом костей носа с деформацией наружного носа, стойкая посттравматическая деформация носа, ссадины носа.

1 – до операции, 2 – после операции с тампонами,

3 – после операции и удаления тампонов.

Со схожими проблемами сталкивались и врачи других клиник, в литературе приведены данные о неполном восстановлении формы носа и неудовлетворительных результатах лечения после репозиции костей носа от 8,4% до 62% пациентов [15, 16]. Пациентов с неэффективностью первичной закрытой репозиции, отсрочкой хирургического лечения больше 2-х недель, наличием деформации костной пирамиды в анамнезе выделяли в отдельную группу с неблагоприятным клиническим течением [4].

К возможным причинам неудач при закрытой репозиции костей носа следует отнести наличие соединительнотканых рубцов между костями носа (надкостницей) и надлежащими тканями (мышцами, апоневрозами, кожей), которые уже начинают образовываться к 10-14-тым суткам после травмы [6, 14]. Во время костной репозиции рубцы могут со-

храняться, и после удаления иммобилизации смещают кости в сторону исходного положения. Вместе с тем кости носа имеют тенденцию смещаться в сторону искривленной носовой перегородки, а ликвидация деформации хряща перегородки носа предотвращает вторичное смещение пирамиды носа [4,13].

Используя приемы ринопластики и риносептопластики: сепаровка надкостницы и мягких тканей над пирамидой носа – тоннелирование мягких тканей пирамиды носа, устранение выраженных искривлений носовой перегородки, мобилизация 4-х угольного хряща и костей носа, удалось минимизировать вторичные смещения (рис.2). Среди пациентов второй группы восстановить форму носа удалось у 14 (93,3%) человек. Для сравнения: у пациентов первой группы (перенесших репозицию костей носа) с давностью травмы 14 и более суток, наличием стойкой посттравма-

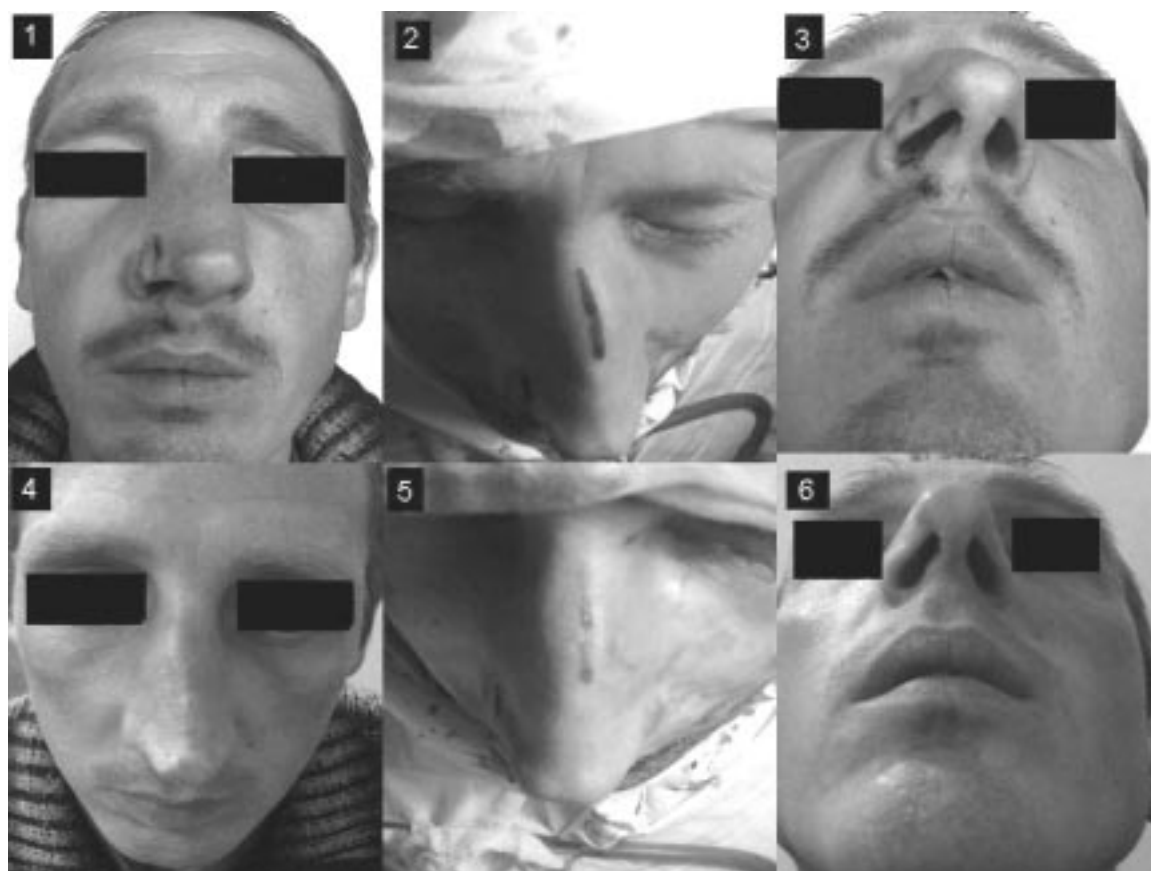


Рис. 2. Больной С. Д-з: повторный закрытый перелом костей носа с деформацией наружного носа, стойкая посттравматическая деформация носа, ссадина носа, смещение носовой перегородки. 1,3 – до операции, 4,6 – после операции, 2 – линия зеленкой проведена по спинке носа, 5 – смещение мягких тканей носа и линии относительно спинки носа при выполнении риносептопластики.

тической деформации наружного носа в анамнезе восстановить форму носа удалось только у 3-х (17,7%) из 17 больных ($p=0,0103$).

При проведении риносептопластики устранялись выраженные искривления носовой перегородки, которые могли быть и не связаны с последней травмой, что не удавалось сделать при обычной репозиции костей носа. Проведение риноманометрии до и после хирургического лечения подтвердило значительное улучшение носового дыхания у пациентов второй группы: увеличилась суммарная скорость потока в обеих половинах носа при давлении 150 Па на вдохе и выдохе (на 365 ± 223 мл/с и 99 ± 253 мл/с соответственно), уменьшилось суммарное сопротивление (на $0,2 \pm 0,38$ Па/мл/с). Многим пациентам первой группы рекомендовали септопластику в плановом порядке при наличии выраженного затруднения носового дыхания.

Заключение

1. Следует придерживаться тактики ранней репозиции костей носа. Оптимальными сроками являются первые часы после травмы, до развития выраженного отека тканей носа, а при развившемся отеке – первая неделя, когда происходит уменьшение отека и удается точно определить тип деформации носа.

2. У пациентов с давностью перелома 14 и более суток, а также при наличии стойкой посттравматической деформации наружного носа в анамнезе, репозиция костей носа в большинстве случаев улучшает форму носа, но не восстанавливает ее.

3. Использование по показаниям в остром периоде травмы методов ринопластики и риносептопластики позволяет повысить эффективность лечения больных, избежать повторных госпитализаций и вмешательств.

Литература

1. Николаев, М. П. О тактике лечения травм лицевого скелета / М. П. Николаев // Вестн. Оториноларингол. – 1999. – № 1. – С. 28-30.
2. Management of nasal fractures / B. Rubinstein, E. B. Strong // Arch. Fam. Med. – 2000. – Vol. 9, N 8. – P. 738-742.
3. Куликов, А. В. Эпидемиология переломов костей носа / А. В. Куликов, Д. А. Затолока, С. А. Семенов // VI съезд оториноларингол. Республики Беларусь: материалы съезда, Гродно, 15-16 мая 2008 г. / МЗ РБ, Гродн. гос. мед. ун-т, Респ. научн. общ-во оториноларингол.; редкол.: А. Ч. Буцель [и др.]. – Минск, 2008. – С. 104-105.
4. Хирургическая тактика при переломах костей носа с неблагоприятным клиническим течением / Ю. Ю. Русецкий, И. О. Чернышенко // Российская оториноларингол. – 2007. – № 4. – С. 54-60.
5. Пискунов, Г. З. Клиническая ринология: руководство для врачей / Г. З. Пискунов, С. З. Пискунов. – 2-е изд. – М.: ООО «Медицинское информ. агентство», 2006. – 560 с.
6. Тактика хирургического лечения переломов костей носа у детей / С. В. Рыбалкин // Дет. хирургия. – 2004. – № 2. – С. 26-29.
7. Козельцев, А. Л. Переломы скуловой кости, скуловой дуги и костей носа: методические рекомендации / А. Л. Козельцев. – М., 1982. – С. 17-34.
8. UTMB Dept. of Otolaryngology Grand Rounds [Electronic resource] / Ed. B. Francis Quinn. – Nasal-Septal Fracture, 1998. – Mode of access: <http://www.otohns.net/default.asp?id=14079>. – Date of access: 23.06.2009.
9. Management of Acute Nasal Fractures / C. J. Kucik [et al.] // Am. Fam. Physician. – 2004. – Vol. 70. – P. 1315-1320.
10. Устьянов, Ю. А. Метод реконструктивной операции при стойком сколиозе носа / Ю. А. Устьянов // Вестник оториноларингол. – 2007. – № 5. – С. 43-47.
11. Крюков, А. И. Применение интраназальных шин при острой септопластике в лечении комбинированных назосептальных переломов / А. И. Крюков, А. Б. Туровский, Г. Ю. Царапкин // Вестн. Оториноларингол. – 2007. – № 2. – С. 51-53.
12. Гюсан, А. О. Восстановительная риносептопластика / А. О. Гюсан. – СПб.: «Диалог», 2000. – 192 с.
13. Артемьев, М. Е. Травмы носа / М. Е. Артемьев // Оториноларингология: национальное руководство / под ред. В. Т. Пальчуна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 512-518.
14. Каплан, А. В. Основы лечения переломов костей / А. В. Каплан // Повреждения костей и суставов / А. В. Каплан. – М., 1979. – Гл. 1. – С. 5-12.
15. Accurate, firm stabilization using external pins: a proposal for closed reduction of unfavorable nasal bone fractures and their simple classification / K. S. Won [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. 2002. – Vol. 110 (5). – P. 1240-1246.
16. Nasal fracture management: minimizing secondary nasal deformities / R. J. Rohrich, W. P. Adams // Plast. Reconstr. Surg. – 2000. – Vol. 106 (2). – P. 266-273.

Поступила 26.11.2009 г.

Принята в печать 04.03.2010 г.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

КУЧКО И.В., СЕМЕНОВ В.М., БУДРИЦКИЙ А.М.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Цель исследования – оценка клинико-иммунологических особенностей течения туберкулеза легких после вакцинации против гриппа. Изучена реактогенная и иммуногенная активность инактивированной гриппозной сплит-вакцины Флюарикс и гриппозной полимер-субъединичной вакцины Гриппол у 166 пациентов с различными клиническими формами туберкулеза органов дыхания. Определены уровни цитокинов (IL-2, IL-4, IFN- γ) в сыворотках крови больных туберкулезом легких до и после вакцинации против гриппа. Установлена слабая реактогенная активность гриппозных вакцин у больных туберкулезом органов дыхания, о чем свидетельствуют отсутствие у большинства вакцинированных больных общих и местных реакций, поствакцинальных осложнений. Вакцинальный процесс сопровождается нормальной температурной реакцией у 75,9% пациентов, наиболее частыми поствакцинальными реакциями у больных туберкулезом является кратковременный подъем температуры тела до субфебрильных цифр. Специфический протективный иммунитет к вирусу гриппа после вакцинации к серотипу H₁N₁ вируса гриппа А вырабатывается у 95,14 $\pm$ 1,80% пациентов, к серотипу H₃N₂ вируса гриппа А – у 81,94 $\pm$ 3,22% пациентов, к вирусу гриппа В – у 94,44 $\pm$ 1,92% пациентов. После вакцинации в сыворотках крови привитых к серотипам вируса гриппа А и гриппа В наблюдается статистически достоверное ($p < 0,0001$) нарастание титров антител, при этом наиболее выраженное – у лиц с низким исходным уровнем антител ($< 1:20$). Высокая иммуногенная активность инактивированных гриппозных вакцин Флюарикс и Гриппол у больных туберкулезом легких подтверждается высоким процентом 4-кратной сероконверсии после вакцинации (76,39% – 37,50% – 55,56%). Уровни ИЛ-2, ИЛ-4, ИФН- γ в сыворотках крови больных туберкулезом легких до и после вакцинации не изменяются.

Ключевые слова: гриппозная вакцина, туберкулез легких, титр антител, вирус гриппа, клеточный иммунный ответ, сенсibilизация лимфоцитов.

Abstract. The purpose of the study was to evaluate clinical and immunological peculiarities of pulmonary tuberculosis course after vaccination against influenza. We have studied reactivity and immunogenic activity of inactivated influenza split-vaccine Fluarix and influenza polymer-subunit vaccine Grippol in 166 patients with different clinical forms of pulmonary tuberculosis. The levels of cytokines (IL-2, IL-4, IFN- γ) were determined in blood sera of patients with pulmonary tuberculosis before and after vaccination against influenza. We found mild reactivity of both vaccines in patients with pulmonary tuberculosis that was proved by the absence of systemic and local reactions and late post-vaccination complications in the majority of vaccinated pulmonary tuberculosis patients. The process of vaccination was accompanied by normal body temperature in 75,9% of all patients; the most common post-vaccination reactions in TB patients were the short-term rise of body temperature to subfebrile level. Specific protective immunity to influenza virus A/ H₁N₁ after vaccination was produced in 95,14 $\pm$ 1,80% of patients, to A/ H₃N₂ serotype – in 81,94 $\pm$ 3,22% of patients, to B influenza virus – in 94,44 $\pm$ 1,92% of patients. We found reliable ($p < 0,0001$) increase of antibodies titers to influenza viruses A and B; the most significant increase was seen in patients with low initial titers of antibodies ($< 1:20$). High immunogenic activity of inactivated influenza vaccines Fluarix and Grippol in pulmonary TB patients was confirmed by high percentage of 4-fold seroconversion after vaccination (76,39% – 37,50% – 55,56%). The levels of IL-2, IL-4 and IFN- γ in blood sera of pulmonary TB patients before and after vaccination didn't change.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра фтизиопульмонологии, тел. раб. (0212) 24-03-58. – Кучко И.В.

До настоящего времени во всех странах мира грипп и ОРВИ остаются актуальной проблемой для здоровья людей, вызывая ежегодные эпидемии, во время которых заболевает от 5 до 15% всего населения планеты, а во время пандемий число заболевших возрастает в 4-6 раз [1, 2, 3, 4, 5]. В структуре инфекционной заболеваемости грипп и ОРВИ занимают 90-95%, являясь основной причиной не только заболеваемости, но и смертности населения во всем мире [6]. Высокая изменчивость антигенной структуры вируса гриппа, наличие большого количества больных бессимптомными, стертыми формами заболевания, короткий инкубационный период обуславливают бурный сезонный подъем заболеваемости гриппом. В таких условиях неспецифические санитарно-эпидемиологические мероприятия, хотя и играют определенную роль в снижении заболеваемости, однако не могут предотвратить повсеместного распространения гриппа. Особое значение имеет иммунизация групп населения так называемого повышенного риска заболевания, к которым, в частности, относятся больные с хроническими легочными, сердечно-сосудистыми заболеваниями, больные сахарным диабетом, лица с иммунодефицитами, лица старше 65 лет и длительно находящиеся в закрытых лечебных учреждениях [7]. В группах риска отмечается более продолжительное течение гриппа и ОРЗ, наиболее часто развиваются осложнения, возрастает риск летальных исходов [1, 8].

Необходимо отметить, что больные туберкулезом легких являются лицами с тяжелой бронхолегочной патологией, у которых имеется высокий риск возникновения осложнений специфического процесса после перенесенного гриппа, сопровождающийся появлением длительной и выраженной интоксикации, кровохарканья, бактериовыделения, новых очагово-инфильтративных, деструктивных изменений в легких, удлинением сроков лечения [9]. Высокий риск возникновения осложнений специфического процесса после перенесенного гриппа свидетельствует об актуальности и необходимости иммунизации больных туберкулезом легких, разработке оп-

тимальных схем иммунопрофилактики гриппа у данной категории пациентов.

Необходимость защиты больных туберкулезом от вирусных инфекций была признана давно и обусловлена рядом его особенностей, к которым относятся хроническое течение, наличие латентных форм туберкулеза, склонность к внутриклеточному расположению возбудителя туберкулеза, наличие выраженного иммунодефицита, полиморфизм клинических проявлений и многообразие клинических вариантов течения [10]. В течение многих лет в литературе обсуждались вопросы о необходимости вакцинации против гриппа больных туберкулезом легких, учитывая риск осложнений специфического процесса у данной категории больных после перенесенного гриппа, утяжеление течения основного заболевания, удлинение сроков стационарного лечения. Длительное время активный туберкулез легких относили к противопоказаниям к вакцинации против гриппа, учитывая недостаточно изученные вопросы формирования иммунитета к вирусу гриппа, возможный риск возникновения поствакцинальных осложнений, ухудшение течения основного заболевания, прогрессирование специфического процесса у больных туберкулезом после вакцинации. Исследования по иммунизации лиц с хронической легочной патологией, в частности больных туберкулезом легких, немногочисленны. Проведенные ранее исследования в большинстве случаев относились к изучению вопросов влияния гриппа на клиническое течение туберкулеза, а вопросы профилактики гриппа изучались у больных туберкулезом легких, состоящих на диспансерном учете [3, 9, 11]. Вакцинация против гриппа проводилась в 70-х гг. пациентам с использованием инаktivированной хроматографической и химической вакцин. Данные вакцины по антигенному составу являлись дивакцинами и содержали вирусы гриппа А (H_1N_1) и А (H_3N_2) [3, 11]. Актуальность данного вопроса в настоящее время связана с появлением новых типов гриппозных вакцин, включающих штаммы вируса гриппа А (H_1N_1), (H_3N_2) и вируса гриппа В, а также иммуностимуляторы, в частности полиоксидоний [5, 12, 13]. Актуаль-

ность профилактики гриппа у больных туберкулезом органов дыхания подтверждается также высокой антигенной изменчивостью вируса гриппа, появлением новых реассортантных штаммов вируса гриппа человека, наличием угрозы инфицирования населения вирусом птичьего гриппа, вследствие чего постоянно сохраняется риск возникновения патогенных вирусов и эпидемий гриппа. Однако до настоящего времени окончательно не решены организационные моменты проведения вакцинации против гриппа больным активным туберкулезом легких, хотя данные пациенты относятся к группе повышенного риска и нуждаются в особой защите от вирусных инфекций. Это связано с недостаточно изученными вопросами формирования иммунитета к вирусу гриппа у больных с тяжелой бронхолегочной патологией, возможностью развития побочных эффектов, поствакцинальных осложнений и обострений специфического процесса на фоне противогриппозной вакцинации. Появление новых гриппозных сплит-и полимер-субъединичных вакцин (Гриппол, Флюарикс) поддерживает интерес к вопросу о допустимости проведения прививок больным активным туберкулезом органов дыхания [14]. Таким образом, данная проблема является актуальной, так как для разработки обоснованных рекомендаций по проведению вакцинации против гриппа больным туберкулезом легких необходимо изучение вопросов формирования иммунитета к вирусу гриппа у данной категории пациентов.

Целью исследования явилась оценка клинико-иммунологических особенностей течения туберкулеза легких после вакцинации против гриппа.

Методы

Вакцинация против гриппа проводилась в предэпидемический период инаktivированной гриппозной тривалентной полимер-субъединичной вакциной Гриппол и очищенной расщепленной вакциной Флюарикс. Антигенный состав вакцин соответствовал эпидемической ситуации и рекомендациям ВОЗ на сезон вакцинации против гриппа. В состав

субъединичной вакцины кроме поверхностных протективных антигенов гемагглютинина и нейраминидазы вирусов гриппа типов А (H_1N_1), А (H_3N_2) и В входил иммуностимулятор полиоксидоний, обладающий адъювантной активностью [13]. Вакцины вводили однократно внутримышечно в дельтовидную мышцу в дозе 0,5 мл. Всего провакцинировано 166 пациентов с различными клиническими формами туберкулеза легких в возрасте от 17 до 71 года, находившихся на стационарном лечении в ВОКПТД и БОТБ. Среди них мужчин было 123 (74,1%), женщин – 43 (25,9%). В структуре клинических форм преобладали различные клинко-рентгенологические варианты инфильтративного туберкулеза легких (74,1%) – 123 больных. Диссеминированный туберкулез легких диагностирован у 18 (10,84%), очаговый – у 9 (5,42%), фиброзно-кавернозный – у 9 (5,42%), другие формы туберкулеза – у 7 (4,22%) пациентов.

Наличие частоты и интенсивности общих и местных постпрививочных реакций регистрировали в течение 5-7 дней в результате медицинского наблюдения за привитыми. При этом учитывали проявления местной реакции: болезненность, покраснение и припухлость в месте введения, возникновение инфильтратов, абсцесса и лимфангоита, болезненность и увеличение регионарных лимфоузлов. Общую реакцию организма на введение вакцин оценивали на основе сведений о температурной реакции, частоте нарушений общего состояния привитых (головная боль, неудовлетворительное самочувствие), а также на основе симптомов патогенетических для гриппозной инфекции (насморк, кашель, гиперемия зева, заложенность носа и пр.). При этом повышение температуры тела от $37,1^{\circ}$ до $37,5^{\circ}\text{C}$ включительно служило показателем слабой общей реакции, от $37,6^{\circ}$ до $38,5^{\circ}\text{C}$ – средней, от $38,6^{\circ}\text{C}$ и выше – сильной. При наличии местной реакции регистрировали размер гиперемии, инфильтрата, а также наличие или отсутствие болезненности кожи в месте введения вакцины. Наличие гиперемии, инфильтрата до 2,5 см включительно служило показателем слабой местной реакции, гиперемии более 2,5 см, а также инфильтрата до

5 см включительно – показателем средней реакции, инфильтрата более 5 см (независимо от размеров гиперемии) – показателем сильной местной реакции. До вакцинации и через 20 дней после вакцинации всем пациентам был проведен общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, цветной показатель, СОЭ, лейкоциты, лейкоцитарная формула), общий анализ мочи, биохимический анализ крови. Всем вакцинированным через 1 месяц после вакцинации выполнено рентгенологическое обследование (обзорная рентгенография или рентгенкомпьютерное исследование) органов грудной клетки, изучена туберкулиновая чувствительность путем выборочной постановки пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л 88 больным из числа вакцинированных и 42 лицам контрольной группы, не вакцинированных. Иммуногенную активность оценивали в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) по общепринятой методике на основе результатов исследования порций сывороток крови, собранной до иммунизации и через 14 дней после введения вакцин. В качестве антигенов для постановки серологических реакций использовали диагностикумы, созданные на основе штаммов вирусов гриппа А (H_1N_1), А (H_3N_2) и В. Оценку антигенной активности гриппозных вакцин проводили по числу диагностических приростов титров антител (в 4 раза и более), динамике уровня средних геометрических титров антител (СГТА), уровню серологической защиты путем определения процента лиц с титрами специфических антител 1:40 и выше до и после вакцинации. Для определения клеточного иммунного ответа к антигенам вируса гриппа, *M. tuberculosis* до и после вакцинации использовалась реакция бласттрансформации лимфоцитов с морфологическим учетом результатов. Исследовалось содержание IL-2, IL-4, IFN- γ в сыворотках крови 43 больных туберкулезом легких до и после вакцинации против гриппа. Изучение цитокинов проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем, производимых фирмой «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия) и «BIOSOURCE» (Бельгия). Все количественные показатели были обработаны

методами вариационной статистики. Достоверность различий нормально распределенных данных определяли по t – критерию Стьюдента-Фишера, остальных – по критерию χ^2 , значимыми считали различия при их достоверности более 95% ($p < 0,05$), использовали также методы непараметрической статистики (ранговый корреляционный анализ Спирмена, ранговый тест знаков, анализ по критерию Манна-Уитни, анализ по критерию Крускала-Уоллиса). Для всех статистических расчетов использовали программный пакет STATISTICA v. 6.0. [15].

Результаты и обсуждение

Клинико-иммунологические особенности формирования иммунитета к вирусу гриппа у больных туберкулезом легких после вакцинации инаktivированными гриппозными вакцинами. Напряженность гуморального иммунного ответа к антигенам вируса гриппа А типов (H_1N_1 , H_3N_2) и В оценивали методом РТГА до иммунизации и на 14 день от проведенной вакцинации у 59 больных туберкулезом легких, привитых инаktivированной очищенной расщепленной гриппозной вакциной, и 85 больных, привитых полимер-субъединичной вакциной. При исследовании довакцинного уровня иммунитета у значительной части привитых (52,1-67,4%) были выявлены антитела в защитном титре к тому или иному исследуемому типу вируса гриппа. В большинстве случаев это был пороговый уровень ($>1:40$), хотя у отдельных лиц уровень антител достигал 1:80 и выше к разным типам вируса. Высокий процент иммунных лиц можно объяснить длительной одновременной циркуляцией этих типов вируса гриппа в предыдущие годы, а также у ряда пациентов вакцинацией против гриппа в анамнезе.

При определении количества лиц с защитным титром антител до вакцинации в целом по группе протективный титр антител к штамму вируса гриппа А (H_1N_1) имели $52,08 \pm 4,18\%$ пациентов, к штамму вируса гриппа А (H_3N_2) – $67,36 \pm 3,92\%$, к вирусу гриппа В – $60,42 \pm 4,09\%$. В результате исследова-

ний парных сывороток крови 144 больных туберкулезом легких на 14 день после вакцинации методом РТГА защитный титр антител ($>1:40$) достоверно вырос к серотипу H_1N_1 , H_3N_2 вируса гриппа А и вирусу гриппа В. К серотипу H_1N_1 процент лиц с защитным титром антител составил $95,14 \pm 1,8\%$ ($p < 0,0001$), к серотипу H_3N_2 вируса гриппа А – $81,94 \pm 3,22\%$ ($p = 0,004$), к вирусу гриппа В – $94,44 \pm 1,92\%$ ($p < 0,0001$). В контрольной группе уровень антигенного ответа во всех случаях статистически значимо не отличался и практически без изменения сохранялся в этой группе через 14 дней ($p > 0,05$). В контрольной группе защитный титр антител до вакцинации к серотипу H_1N_1 вируса гриппа А наблюдался у $57,10 \pm 7,77\%$ пациентов, к серотипу H_3N_2 вируса гриппа А – у $11,90 \pm 2,08\%$, к вирусу гриппа В – у $92,90 \pm 4,02\%$. При исследовании сывороток крови 42 больных туберкулезом легких контрольной группы на 14 день после вакцинации защитный титр антител ($>1:40$) к серотипу H_1N_1 вируса гриппа А составил $66,67 \pm 7,36\%$, к серотипу H_3N_2 вируса гриппа А – $12,81 \pm 2,86\%$, к вирусу гриппа В – $95,24 \pm 3,33\%$.

При сравнении иммунного ответа у больных туберкулезом легких, имеющих исходный защитный уровень антител к вирусу гриппа, и у «неиммунных» ранее лиц частота значительного (4-кратного) повышения титров антител у исходно «серонегативных» и «серопозитивных» по гриппу лиц несколько различалась. Количество лиц с 4-кратным нарастанием титра антител было достоверно выше у ранее «неиммунных» лиц. Необходимо отметить, что после вакцинации в сыворотках крови привитых к серотипам вируса гриппа А и вирусу гриппа В наблюдали статистически достоверное ($p < 0,0001$) нарастание титров антител, при этом наиболее выраженное у лиц с низким исходным уровнем антител ($<1:20$). Кратность нарастания титров антител в этой группе к штамму вируса гриппа А (H_1N_1) составила – 21,6; к штамму вируса гриппа А (H_3N_2) – 6,1; к вирусу гриппа В – 9,4. В группе с исходным уровнем антител $1:40$ и выше кратность нарастания титров антител составила к штамму вируса гриппа А (H_1N_1) – 3,9; к штам-

му вируса гриппа А (H_3N_2) – 1,9; к вирусу гриппа В – 2,0. У 110 пациентов из 144 привитых наблюдалось 4-кратное повышение титров антител к вирусу гриппа через 14 дней после вакцинации. Процент лиц с 4-кратным нарастанием титров антител в целом по группе ($N=144$) составил к серотипу вируса гриппа А (H_1N_1) – $76,39 \pm 3,55\%$; к серотипу вируса гриппа А (H_3N_2) – $37,50 \pm 4,05\%$; к вирусу гриппа В – $55,56 \pm 4,16\%$. Частота 4-кратного прироста титров антител через 14 дней после вакцинации к серотипам H_1N_1 , H_3N_2 вируса гриппа А и вирусу гриппа В также была достоверно выше у лиц с низким исходным уровнем антител ($91,30 \pm 3,42\%$ – $74,47 \pm 6,43\%$ – $87,72 \pm 4,39\%$) в сравнении с группой с исходным титром антител $1:40$ и выше ($62,67 \pm 5,62\%$ – $19,59 \pm 4,05\%$ – $34,48 \pm 5,13\%$ соответственно, $p < 0,0001$). При этом в обеих группах частота 4-кратного прироста антител к штамму вируса гриппа А (H_3N_2) была самой низкой ($74,47\%$ – $19,59\%$). Результаты исследований представлены в таблице 1.

Среднегеометрический титр антител (СГТА) к вирусам гриппа также определяли отдельно у пациентов, не имевших защитного уровня антител ($<1:20$), и пациентов с наличием протективного уровня антител ($>1:40$). В результате проведенных исследований и анализа полученных данных установлено, что в группе лиц с низким исходным уровнем антител среднегеометрический титр антител к вирусу гриппа А (H_1N_1) увеличился с 11,86 до 256,55, т.е. в 21,6 раза, к вирусу гриппа А (H_3N_2) – с 13,43 до 81,19 (в 6,1 раза), к вирусу гриппа В – с 11,86 до 111,09 (в 9,4 раза). В группе лиц с защитным титром антител также наблюдалось повышение среднегеометрического уровня антител после вакцинации. Так, СГТА к вирусу гриппа А (H_1N_1) в группе с высоким исходным уровнем антител увеличился с 119,04 до 463,13 (в 3,9 раза), к вирусу гриппа А (H_3N_2) – с 89,05 до 170,63 (в 1,9 раза), к вирусу гриппа В – с 93,07 до 184,06 (в 2,0 раза). Проведенный статистический анализ полученных данных (ранговым тестом знаков) показал, что СГТА в группе исходно «серонегативных» и «серопозитивных» по гриппу лиц до и после вакцинации достоверно ($p < 0,0001$) выше наблюдались пос-

Таблица 1

**Результаты исследования сывороток крови у привитых лиц
до и после вакцинации с использованием диагностикумов
из штаммов вируса гриппа А (H₁N₁), А (H₃N₂), В**

Группы	Исходный уровень АТ	N	n (%)	СГТА	
				до вакцинации	после вакцинации
1. А (H ₁ N ₁)	≤1:20	69	91,30±3,42*	11,86±0,52	256,55±31,21
2. А (H ₁ N ₁)	≥1:40	75	62,67±5,62	119,04±18,29	463,13±21,70*
1. А (H ₃ N ₂)	≤1:20	47	74,47±6,43*	13,43±0,73	81,19±25,47
2. А (H ₃ N ₂)	≥1:40	97	19,59±4,05	89,05±19,24	170,63±19,76*
1. В	≤1:20	57	87,72±4,39*	11,86±0,58	111,09±16,80
2. В	≥1:40	87	34,48±5,13	93,07±8,26	184,06±15,88*

Примечание: N – число лиц с парными сыворотками; n – процент лиц с 4-кратным нарастанием титров антител (%); * – достоверные отличия между показателями группы с титром антител (≤1:20) и группы с титром антител (≥1:40), p<0,0001.

ле вакцинации (таблица 1). СГТА после вакцинации среди привитых в группе лиц с низким исходным уровнем антител к вирусу гриппа А (H₁N₁, H₃N₂) и В были достоверно ниже, чем в группе с высоким исходным уровнем антител (сравнение по критерию Манна-Уитни, p<0,0001). При исследовании СГТА в контрольной группе оказались достоверно ниже, чем в основной группе (сравнение по U-тесту, p<0,0001). К серотипу H₁N₁ вируса гриппа А среднегеометрический уровень антител в контрольной группе составил 66,72 ± 3 3,94; к серотипу H₃N₂ вируса гриппа А – 14,14 ± 2,09; к вирусу гриппа В – 77,4±10,63.

Мы провели анализ корреляционных зависимостей методом ранговых корреляций между исходным уровнем антител к вирусу гриппа до вакцинации и уровнем 4-кратной сероконверсии после вакцинации у больных

туберкулезом легких. При корреляционном анализе была установлена значимая корреляционная зависимость между исходным уровнем антител и 4-кратной сероконверсией у больных туберкулезом после вакцинации. Данную зависимость иллюстрируют результаты статистического (корреляционного) анализа, приведённые в таблице 2.

Также была проведена сравнительная оценка применения инактивированной гриппозной сплит- и полимер-субъединичной вакцины у больных туберкулезом легких. Сравнительный анализ антигенной активности различных типов инактивированных гриппозных вакцин у больных туберкулезом легких показал, что частота 4-кратного прироста титров антител и кратность нарастания титров антител были достоверно выше у пациентов, привитых сплит-вакциной

Таблица 2

**Взаимосвязь между уровнем антител к вирусам гриппа А и В
до вакцинации и 4-кратной сероконверсией**

Уровень АТ к вирусу гриппа до вакцинации	4-х кратная сероконверсия	Коэффициент корреляции Спирмена
А (H ₁ N ₁) ≤1:20	А (H ₁ N ₁)	r = 0,3369 n=144 p<0,0001
А (H ₁ N ₁) ≥1:40	А (H ₁ N ₁)	r = – 0,3369 n=144 p<0,0001
А (H ₃ N ₂) ≤1:20	А (H ₃ N ₂)	r = 0,5315 n=144 p<0,0001
А (H ₃ N ₂) ≥1:40	А (H ₃ N ₂)	r = – 0,5315 n=144 p<0,0001
В ≤1:20	В	r = 0,5239 n=144 p<0,0001
В ≥1:40	В	r = – 0,5239 n=144 p<0,0001

($p < 0,0001$). Так, частота 4-кратного прироста титров антител в первой группе (привитые сплит-вакциной) составила к серотипу H_1N_1 вируса гриппа А – $88,14 \pm 4,25\%$, к серотипу H_3N_2 вируса гриппа А – $62,71 \pm 6,35\%$, к вирусу гриппа В – $81,36 \pm 5,11\%$. Во второй группе (привитые полимер-субъединичной вакциной) частота 4-кратного прироста титров антител составила ($68,24 \pm 5,08\% - 20,0 \pm 4,36\% - 37,65 \pm 5,29\%$ соответственно). При анализе 4-кратной сероконверсии данный показатель был достоверно выше в первой группе ($p < 0,0001$). Причем в обеих группах частота 4-кратного прироста титров антител к штамму вируса гриппа А (H_3N_2) была самой низкой ($62,71\% - 20,0\%$). Кратность нарастания титров антител в первой группе к штамму вируса гриппа А (H_1N_1) составила – 16,6; к штамму вируса гриппа А (H_3N_2) – 3,6; к вирусу гриппа В – 7,7. Во второй группе данные показатели были достоверно ниже ($p < 0,05$). Кратность нарастания титров антител к штамму вируса гриппа А (H_1N_1) во второй группе была 5,7; к штамму вируса гриппа А (H_3N_2) – 1,9; к вирусу гриппа В – 2,2 (таблица 3).

При сравнительной оценке средних геометрических титров антител после вакцинации (сравнение по критерию Манна-Уитни) данный показатель оказался достоверно выше у пациентов второй группы к серотипу H_1N_1 вируса гриппа А ($p = 0,00032$) и вирусу гриппа

В ($p = 0,00005$). СГТА к серотипу H_3N_2 вируса гриппа А достоверно не отличались у привитых пациентов обеих групп.

Оценка напряженности иммунного ответа к вирусу гриппа, M.tuberculosis у больных туберкулезом легких после вакцинации против гриппа. Методом иммуноферментного анализа было проведено количественное определение в сыворотках крови больных туберкулезом легких до и после вакцинации против гриппа уровней IL-2, IL-4, IFN- γ в соответствии с инструкциями по применению тест-систем. В результате проведенных исследований установлено, что применение инактивированных гриппозных вакцин у больных туберкулезом легких не влияет на уровень цитокинов (IL-2, IL-4, IFN- γ), уровень которых в сыворотках крови больных туберкулезом до и после вакцинации достоверно не изменяется. Результаты исследований представлены в таблице 4.

При сравнении уровней цитокинов (IL-2, IL-4, IFN- γ) в сыворотках крови больных туберкулезом до и после вакцинации ранговым тестом знаков достоверных отличий не установлено. Так, уровень IL-2 в сыворотках крови больных туберкулезом органов дыхания до вакцинации составил $390,26 \pm 20,42$ пг/мл, что достоверно не отличалось от данного показателя после вакцинации ($397,20 \pm 19,14$ пг/мл). Уровень IL-4 в сыворотках крови больных туберкулезом легких до вакцинации также достоверно не отличался от уровня IL-4

Таблица 3

Результаты исследования сывороток крови у лиц, привитых гриппозными вакцинами, до и после вакцинации с использованием диагностикумов из штаммов вируса гриппа А (H_1N_1), А (H_3N_2), В

Группы	N	n (%)	СГТА		Кратность нарастания титров АТ
			до вакцинации	после вакцинации	
1. А (H_1N_1)	59	$88,14 \pm 4,25^*$	$13,90 \pm 5,49$	$230,30 \pm 34,47$	16,6*
2. А (H_1N_1)	85	$68,24 \pm 5,08$	$81,32 \pm 17,18$	$465,65 \pm 20,23^*$	5,7
1. А (H_3N_2)	59	$62,71 \pm 6,35^*$	$47,71 \pm 19,55$	$171,69 \pm 28,38$	3,6*
2. А (H_3N_2)	85	$20,00 \pm 4,36$	$53,65 \pm 12,81$	$101,34 \pm 22,32$	1,9
1. В	59	$81,36 \pm 5,11^*$	$14,39 \pm 5,42$	$111,16 \pm 16,29$	7,7*
2. В	85	$37,65 \pm 5,29$	$85,39 \pm 8,31$	$186,18 \pm 16,07^*$	2,2

Примечание: N – число лиц с парными сыворотками; n – процент лиц с 4-х кратным нарастанием титров антител (%); * – достоверные отличия между показателями первой и второй группы ($p < 0,0001$).

Таблица 4

Уровни IL-2, IL-4, IFN-γ в сыворотках крови больных туберкулезом до и после вакцинации

Цитокины	До вакцинации (M±m)		После вакцинации (M±m)		Достоверность разности
	N	Уровень	N	Уровень	
IL-2, пг/мл	n=37	390,26±20,42	n=37	397,20±19,14	p>0,05
IL-4, пг/мл	n=40	798,09±86,14	n=41	693,93±79,30	p>0,05
IFN-γ, пг/мл	n=43	71,21±11,54	n=42	66,13±8,20	p>0,05

после вакцинации (798,09±86,14 пг/мл и 693,93±79,30 пг/мл соответственно). Показатели IFN-γ до вакцинации также достоверно не изменялись в сравнении с показателями после вакцинации (71,21±11,54 пг/мл и 66,13±8,20 пг/мл соответственно). При сравнении уровней IL-2, IL-4, IFN-γ в сыворотках крови больных туберкулезом легких основной и контрольной группы достоверных различий не получено.

Клеточный иммунный ответ на антигены вирусов гриппа и антигены *M.tuberculosis* исследовался через месяц после вакцинации в реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) при морфологическом учете результатов. У большинства больных туберкулезом легких (69,57±5,83%) после проведения вакцинации против гриппа наблюдалась сенсibilизация лимфоцитов к антигенам вируса гриппа при сохранении сенсibilизации к антигенам *M.tuberculosis* (63,77±5,58%). В результате проведенных исследований установлено, что при применении сплит-вакцины положительные значения РБТЛ на антигены вируса гриппа достигаются у 63,50±6,74% пациентов, при применении полимер-субъединичной вакцины – у 88,20±8,05% пациентов. Применение инактивированных гриппозных вакцин не влияет на формирование иммунитета к антигенам *M.tuberculosis*. После вакцинации не отмечается достоверных изменений уровня сенсibilизации лимфоцитов к антигенам *M.tuberculosis* как при применении сплит-вакцины (53,85±6,98%), так и при применении полимер-субъединичной (94,12±5,88%), что соответствует уровню сенсibilизации лимфоцитов к антигенам *M.tuberculosis* до вакцинации (60,87±5,92%).

Оценка поствакцинальных реакций у больных туберкулезом легких после вакцинации против гриппа. В результате наблюдения за характером общих и местных реакций на введение вакцин отмечено, что у большинства больных туберкулезом легких (75,9±3,3%) вакцинальный процесс сопровождался нормальной температурной реакцией. У 34 пациентов (20,5±3,1%) после вакцинации наблюдалась слабая температурная реакция до 37,5°C. У 5 больных (3,0±1,3%) через 24 часа после вакцинации была зарегистрирована температурная реакция средней степени выраженности. Лишь у 1 пациента (0,6±0,6%) отмечена сильная температурная реакция. Симптомы нарушения общего состояния (насморк, головная боль) регистрировали у 1,2±1,4% пациентов. Местные реакции после вакцинации у больных туберкулезом легких наблюдались у 6,6±1,9% пациентов и выражались в болезненности кожи в месте инъекции, гиперемии. Длительность температурных реакций, нарушений общего состояния, местных реакций не превышала во всех случаях 24-48 часов. Сравнительный анализ реактогенных свойств гриппозных вакцин показал, что у 93,5±3,2% пациентов первой группы (привитые сплит-вакциной) и у 65,4±4,7% пациентов второй группы (привитые полимер-субъединичной вакциной) после вакцинации наблюдалась нормальная температурная реакция. Слабая температурная реакция отмечена у 28,8±4,5% привитых полимер-субъединичной вакциной и лишь у 6,5±3,2% пациентов, привитых сплит-вакциной. У 4,8±2,1% больных второй группы через 24 часа после вакцинации была зарегистрирована температурная реакция средней степени выраженности, а у одного

пациента ($0,96 \pm 0,96\%$) отмечена сильная температурная реакция. Длительность температурных реакций у больных туберкулезом легких в обеих группах не превышала 24-48 часов. При этом во второй группе достоверно чаще регистрировали температурные реакции слабой и средней степени выраженности ($p < 0,0001$). Нарушения общего состояния, проявляющиеся лишь единичными жалобами на головную боль, насморк, отмечали только у привитых второй группы. Продолжительность нарушений общего состояния не превышала одного дня. Местные реакции после вакцинации полимер-субъединичной вакциной у больных туберкулезом легких выражались в болезненности кожи при надавливании в месте инъекции, гиперемии. Данные симптомы наблюдались у $10,6 \pm 3,0\%$ пациентов. Местные реакции, нарушения общего состояния у привитых сплит-вакциной отсутствовали. Частота встречаемости местных реакций также была достоверно выше у пациентов второй группы ($p < 0,0001$). Длительность этих симптомов не превышала во всех случаях 24-48 часов. За период наблюдения в течение 6 месяцев среди вакцинированных больных первой группы не отмечено ни одного случая заболевания гриппом, во второй группе зарегистрирован 1 случай заболевания гриппом.

Заключение

1. У большинства больных туберкулезом легких вырабатывается специфический протективный иммунитет к вирусу гриппа после вакцинации инактивированными гриппозными сплит- и полимер-субъединичными вакцинами, способный защитить данную категорию больных. Защитный титр антител ($>1:40$) после вакцинации к серотипу H_1N_1 вируса гриппа А достигается у $95,14 \pm 1,8\%$ пациентов, к серотипу H_3N_2 вируса гриппа А – у $81,94 \pm 3,22\%$ пациентов, к вирусу гриппа В – у $94,44 \pm 1,92\%$ пациентов.

2. Инактивированные гриппозные вакцины обладают слабой реактогенной активностью у больных с различными клиническими формами туберкулеза органов дыхания. У $75,9\%$ пациентов вакцинальный процесс

сопровождается нормальной температурной реакцией. При применении гриппозных вакцин поствакцинальные местные реакции у больных туберкулезом легких регистрируются у $6,6\%$ пациентов, симптомы нарушения общего состояния – у $1,2\%$ пациентов.

3. После вакцинации в сыворотках крови привитых к серотипам H_1N_1 , H_3N_2 вируса гриппа А и вирусу гриппа В наблюдается статистически достоверное ($p < 0,0001$) нарастание титров антител, при этом наиболее выраженное у лиц с низким исходным уровнем антител ($<1:20$). Применение гриппозных инактивированных сплит-вакцин и полимер-субъединичных вакцин у больных с различными клиническими формами туберкулеза легких приводит к 4-кратному нарастанию титров антител к серотипу H_1N_1 вируса гриппа А у $76,39 \pm 3,55\%$ пациентов, к серотипу H_3N_2 вируса гриппа А – у $37,50 \pm 4,05\%$ пациентов, к вирусу гриппа В – у $55,56 \pm 4,16\%$ пациентов.

4. В группе лиц исходно серонегативных по гриппу 4-кратное нарастание титров антител к серотипам H_1N_1 , H_3N_2 вируса гриппа А и вирусу гриппа В наблюдается достоверно чаще ($91,30 \pm 3,42\% - 74,47 \pm 6,43\% - 87,72 \pm 4,39\%$), чем в группе серопозитивных по гриппу лиц ($62,67 \pm 5,62\% - 19,59 \pm 4,05\% - 34,48 \pm 5,13\%$ соответственно), при $p < 0,0001$. Применение инактивированной очищенной расщепленной гриппозной вакцины достоверно ($p < 0,0001$) чаще приводит к 4-х кратному приросту титров антител к антигенам вируса гриппа А (H_1N_1 , H_3N_2) и вирусу гриппа В ($88,14 \pm 4,25\% - 62,71 \pm 6,35\% - 81,36 \pm 5,11\%$) в сравнении с полимер-субъединичной вакциной ($68,24 \pm 5,08\% - 20,0 \pm 4,36\% - 37,65 \pm 5,29\%$ соответственно).

5. Применение инактивированных гриппозных вакцин у больных туберкулезом легких не оказывает достоверного влияния на уровень цитокинов (IL-2, IL-4) в сыворотках крови больных туберкулезом легких ($390,26 \pm 20,42$ пг/мл, $798,09 \pm 86,14$ пг/мл и $397,20 \pm 19,14$ пг/мл, $693,93 \pm 79,30$ пг/мл до и после вакцинации соответственно). Уровень IFN- γ в сыворотках крови больных туберкулезом органов дыхания после применения инактивированных гриппозных вакцин так-

же достоверно не изменяется ($71,21 \pm 11,54$ пг/мл и $66,13 \pm 8,20$ пг/мл).

Литература

1. Грипп: руководство для врачей / Г. И. Карпухин [и др.]; под ред. Г. И. Карпухина. – СПб.: Гиппократ, 2001. – 360 с.
2. Руденко, Л. Г. Этиология и специфическая профилактика гриппа / Л. Г. Руденко // Грипп и другие ОРВИ / Л. Г. Руденко. – Л., 1979. – С. 55–59.
3. Руденко, Л. Г. Этиология и специфическая профилактика гриппа / Л. Г. Руденко, М. П. Зыков // Журн. микробиол. – 1982. – № 10. – С. 10–14.
4. Семенов, Б. Ф. Вакцинопрофилактика при нарушениях здоровья / Б. Ф. Семенов, А. А. Баранов; под ред. Б. Ф. Семенова. – М.: Союз педиатров России, 2001. – 150 с.
5. Смирнов, В. С. Современные средства профилактики гриппа и ОРВИ / В. С. Смирнов. – СПб.: «ФАРМиндекс», 2003. – 48 с.
6. Грибкова, Н. В. Грипп в Республике Беларусь в эпидемические сезоны с 1999 по 2002 гг. / Н. В. Грибкова, Ю. М. Судник, А. К. Кожемякин // Вакцины и иммунизация: материалы тез. докл. VI Междунар. форума по глобальной вакцинологии, Минск, 25–26 сент. 2003 г. / Междунар. общ-во контроля над инфекциями (Монреаль, Канада), НИИ эпидемиологии и микробиологии, МЗ РБ, НАН Беларуси; редкол.: Л. П. Титов [и др.]. – Минск, 2003. – С. 35.
7. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly / K. L. Nichol [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 14. – P. 1322–1322.
8. Семенов, Б. Ф. Вакцинопрофилактика инфаркта, инсульта и летальности при эпидемическом подъеме гриппа / Б. Ф. Семенов, В. И. Покровский // Журн. микробиол. – 2004. – № 2. – С. 95–99.
9. Бусленко, А. И. Влияние гриппозной инфекции на течение туберкулеза легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / А. И. Бусленко. – Киев, 1963. – 22 с.
10. Туберкулез: руководство для врачей / А. Г. Хоменко [и др.]; под ред. А. Г. Хоменко. – М.: Медицина, 1996. – 496 с.
11. Защита от гриппа взрослых больных туберкулезом: методические рекомендации / М. П. Зыков [и др.]; под ред. М. П. Зыкова. – Таллин, 1983. – 24 с.
12. Ельшина, Г. А. Результаты многоцентрового исследования по оценке реактогенности вакцины Инфлювак в условиях массовой иммунизации против гриппа / Г. А. Ельшина, Т. А. Бектимиров, М. А. Горбунов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2002. – № 4. – С. 2–6.
13. Петров, Р. В. Вакцины третьего поколения / Р. В. Петров, Р. М. Хаитов, А. В. Некрасов. – М., 1987. – 150 с.
14. Beyer, W. E. P. Comparison of Serology and Reactogenicity between Influenza Subunit Vaccines and Whole Virus or Split Vaccines. A review and Meta-Analysis of the literature / W. E. P. Beyer, A. M. Palache, A. D. M. E. Osterhaus // Clinical Drug Investigation. – 1998. – Vol. 15, N 1. – P. 1–12.
15. Betty, R. Kirkwood. Medical Statistics / R. Kirkwood Betty, A. C. Sterne Jonathan. – Blackwell Science, 2006. – 501 p.

Поступила 27.01.2010 г.

Принята в печать 04.03.2010 г.

АНТИМИКРОБНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИСЕПТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ «ВИТАСЕПТ-СКИ»

МИКЛИС Н.И.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Целью работы было изучить антимикробную активность и микробиологическую чистоту разработанного антисептического средства «Витасепт-СКИ».

Установлено, что при использовании антисептика «Витасепт-СКИ» в 100% концентрации при экспозиции 1 и 2 мин в качественном суспензионном тесте отмечалось отсутствие роста всех тест-культур микроорганизмов. В количественном суспензионном тесте фактор редукции всех тест-культур микроорганизмов средства «Витасепт-СКИ» при добавлении 20% лошадиной сыворотки и без нее при экспозициях 1 и 2 мин превышал 4 lg.

Для гигиенической антисептики рук выявлено, что «Витасепт-СКИ» в опыте «in vivo» проявляет RF тест-культуры *E.coli* более 4 lg у всех 10-и пробантов.

При определении микробиологической чистоты в 1 см³ антисептика «Витасепт-СКИ» не обнаружены аэробные бактерии и грибы, бактерии семейства Enterbacteriaceae, *P. aeruginosa* и *S. aureus*.

Проведенные испытания антимикробной активности свидетельствуют, что разработанное средство «Витасепт-СКИ» соответствует требованиям, предъявляемым к антисептическим средствам, и его можно применять для обработки операционного и инъекционного поля пациентов и гигиенической обработки рук персонала в организациях здравоохранения.

Ключевые слова: антисептика, «Витасепт-СКИ», фактор редукции, эффективность.

Abstract. The aim of this work was to study antimicrobial activity and microbiological cleanness of the new developed antiseptic «Vitasept-SKI» for external application.

It is determined, that antiseptic «Vitasept-SKI» in the qualitative suspension test causes termination of growth of all test cultures of microorganisms within 1 and 2 minutes. In the quantitative suspension test the reduction factor of all test cultures of microorganisms of «Vitasept-SKI» exceeded 4 lg in working concentration on addition of 20% horse serum and without it within 1 and 2 minutes.

The use of the given handwash for hygienic hands antiseptics resulted in more than 4 lg reduction factor of *E.coli* test-culture. While testing microbiological cleanness microorganisms were not found out in 1 cm³ of antiseptic «Vitasept-SKI».

The carried out tests of antimicrobial activity testify to the fact, that the developed remedy «Vitasept-SKI» conforms to the antiseptics requirements and it can be applied for processing patients' operational and injection fields and personnel's hygienic processing of hands in organizations of public health service.

Успешная профилактика послеоперационных инфекционных осложнений в значительной мере связана с применением современных высокоактивных антисеп-

тических средств для обеззараживания кожи операционного поля больного, рук хирургов и медицинских сестер перед операцией, рук медицинского персонала во время работы с больными [1, 2, 3, 4, 5].

Антисептики – это средства, которые уничтожают микроорганизмы и ингибируют их рост на живых тканях, не вызывая повреж-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра общей гигиены и экологии, р.тел. 370-828. – Миклис Н.И.

дений при нанесении на поверхности тела или обрабатываемые ткани [6]. Антисептические средства используют для лечения инфицированных ран, антимикробной обработки поверхности тела или его полостей.

Антисептики применяют как с профилактической, так и с терапевтической целью. В зависимости от назначения антисептиков можно выделить профилактические средства для гигиенической обработки рук персонала и хирургов, предоперационной обработки кожи, обработки кожи перед инъекцией или хирургической манипуляцией; лекарственные средства для лечения небольших повреждений кожи, уничтожения и подавления патогенных и условно-патогенных микроорганизмов при инфекционных процессах в коже с целью предупреждения распространения процесса [7].

В соответствии с классификацией по химическому составу антисептики подразделяют на производные гуанидина, фенолы, красители, детергенты, галогено- и спиртосодержащие соединения.

Хлоргексидина биглюконат обладает широким спектром антибактериального действия, однако вирулицидная активность присуща только его спиртовому раствору [1, 5, 7, 8].

Фенолы более активны при значениях pH менее 7, обладают бактерицидным, но не спороцидным действием. Основным недостатком фенолов как антисептиков является токсичность [1, 5, 7, 8].

Красители применяются в форме водных и спиртовых растворов: метиленовый синий, бриллиантовый зеленый, этакридина лактат, фурацилин [1, 5, 7, 8].

Детергенты обладают антимикробной активностью в водных и спиртовых растворах. Наиболее широкое применение для обработки рук медицинского персонала и операционного поля имеют четвертичные аммониевые соединения: бензалкониум хлорид, цетримид, катапол, церигель, дегмицид, декаметоксин и др. [1, 5, 7, 8].

Активность галогеносодержащих соединений пропорциональна способности отщеплять элементарные галогены. Широко используют йод – раствор йода спиртовой, раствор

Люголя и йодофоры – комплексы йода и носителя: йодиноксид, йодформ, йодонат, йодопирон и повидон-йод [1, 5, 7, 8].

Спирты (этанол, изопропанол, бутандиол) убивают вегетативные формы бактерий, но не споры. Благодаря летучести широко используются для обработки кожи перед инъекциями или хирургическими процедурами, как правило, в 70% концентрации [1, 5, 7, 8].

К антисептикам профилактического назначения предъявляются определенные требования: препарат должен быстро обеззараживать кожу (не более 2,5 минут на один этап); не должен вызывать аллергических реакций, раздражения или сухости кожи; должен обладать бактерицидным, вирулицидным, туберкулоцидным и фунгицидным действиями, а также обеспечивать моментальное и пролонгированное действие [1, 5, 8, 9].

Для антисептической обработки кожи и рук в Республике Беларусь рекомендуется применение йодоната 1%, йодопирона 1%, спиртовой настойки йода 5%, хлоргексидина биглюконата в 70 % этиловом спирте 0,5%, различные спиртосодержащие средства с красителями и денатурирующими добавками «Инол», «Септоцид Р плюс», «Септоцид-синерджи» и др. [10, 11].

Однако использование таких антисептиков в педиатрической, неонатологической и акушерско-гинекологической практике, а также у лиц с высоким риском возникновения аллергических реакций, больных бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями нежелательно вследствие возможных побочных явлений аллергического характера [9, 10, 13, 14]. Среди различных групп вышеперечисленных химических соединений наибольший интерес представляют алифатические спирты, что связано с их низкой стоимостью, бактерицидным и бактериостатическим действием на грамположительные и грамотрицательные бактерии, а также на многие виды грибов, вирусов, включая вирусы парентеральных гепатитов и ВИЧ-инфекции [5, 6, 9, 12]. Чаще всего применяются этиловый и изопропиловый спирты. В частности, спирт этиловый 90%, 70% и 40% широко ис-

пользуется самостоятельно и в составе многих антисептических средств. В высоких концентрациях этанол обладает бактерицидным и бактериостатическим действием, механизм которого состоит в необратимой коагуляции белков и мембранотропном действии. Спирт этиловый 70% как антисептик для обработки рук хирурга, операционного и инъекционного поля является высокоактивным антисептиком и, по сравнению с другими антисептическими средствами, крайне редко вызывает побочные явления аллергического характера. В соответствующих концентрациях спирты вызывают быстрое и значительное снижение уровня микробной обсемененности кожи при аппликации спиртов на 15 сек [5, 6, 9, 12].

Спирт изопропиловый имеет такой же спектр антимикробного действия, как и этанол, его противомикробное действие начинает проявляться при более низких концентрациях. Изопропиловый и пропиловый спирты входят в состав многих широко применяемых антисептических средств (септоцид, инол и др.). Однако пропанол и изопропанол обладают выраженным раздражающим действием на кожу и слизистые оболочки [5, 9, 13, 14].

Микробоцидное действие спиртов обусловлено проникновением их в микробную клетку и оказанием на нее деструктивного действия, связанного с необратимой денатурацией белка. Этот процесс приводит к разрушению вторичной и третичной структур макромолекул, следствием чего являются необратимые изменения их строения, механических, физико-химических свойств и биологической активности. Максимальные антимикробные свойства спирты проявляют в концентрации не ниже 70%. Применять спирты при концентрации выше 80% нецелесообразно, так как они свертывают белок и не проникают в микробную клетку. Спирты имеют широкий спектр действия – бактерицидное, фунгицидное, туберкулоцидное, вирулицидное и экологически безопасны [15].

Антибактериальная эффективность антисептических средств на основе этанола обычно выше, чем антисептиков на основе

йода, хлоргексидина и триклозана [16, 17], и спиртосодержащие антисептики более целесообразны для обработки рук медицинского персонала [18, 19]. Поскольку высокие концентрации этанола могут привести к шероховатости кожи, используются гели на основе спирта, которые не вызывают раздражение кожи рук [20, 21]. В целом применение спиртосодержащих антисептиков менее дорогостоящий метод по сравнению с традиционной обработкой рук [22].

Для лечения воспалительных и других заболеваний кожи и слизистых оболочек, микозов, невралгий, в качестве антисептических, раздражающих и отвлекающих средств широко применяются спиртовые растворы йода 5% и 10% [5, 6, 9, 12]. Основным недостатком применения йодных растворов являются аллергические реакции (зуд, крапивница), ожоги при использовании у новорожденных и детей до 1 года, появление жжения, слезотечения при попадании на слизистые оболочки глаз, выраженность красящих свойств и окрашивание в желто-бурый цвет постельного и нательного белья. Кроме того, как водный, так и спиртовой растворы йода на солнечном свете разлагаются и теряют бактерицидные свойства, их нельзя комбинировать с другими антисептиками и дезинфицирующими средствами. При обработке большой площади раневой поверхности и слизистых оболочек возможна системная реабсорбция йода, приводящая к нейтропении, изменению функциональной активности щитовидной железы. При длительном применении (более 7-10 дней) возможны явления йодизма, в т.ч. металлический привкус во рту, повышенное слюноотделение, отеки век или гортани [5, 6, 8, 9, 12]. Применение указанных растворов нежелательно у лиц, чувствительных к йоду, при обработке слизистых, операциях на щитовидной железе, ЛОР-органах, в челюстно-лицевой хирургии.

В последнее время разработано отечественное антисептическое средство «Вита-септ-СКИ», содержащее спирт этиловый и вспомогательное вещество йод, лишенное указанных недостатков, рациональное применение

ние которого позволит снизить риск не только возникновения экзогенной инфекции, но и обсеменения больных внутрибольничными штаммами бактерий, что является особенно важным и экономически оправданным в условиях постоянного роста резистентности микроорганизмов. Наличие в средстве спирта обеспечивает быстроту антимикробного эффекта, а присутствие дополнительного активного вещества йода – пролонгирование действия. Однако эффективность антисептика «Витасепт-СКИ» не изучена.

Цель данной работы – изучить антимикробную активность и микробиологическую чистоту антисептического средства профилактического назначения «Витасепт-СКИ».

Методы

Исследования проведены на базе микробиологической лаборатории ГУ «Витебский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья». Выполнено 4 серии опытов. В 1-й серии у «Витасепт-СКИ» изучали антимикробную активность в качественном суспензионном методе в отношении стандартных тест-культур микроорганизмов *E.coli* ATCC 25922, *S.aureus* ATCC 25923, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *P.mirabilis* ATCC 14153, *C.albicans* ATCC 10231 стандартизованных до 10^9 КОЕ/см³ без белковой нагрузки и в присутствии 20% лошадиной сыворотки (ЛС) в течение 1 и 2 мин с нейтрализатором 3% ТВИН-80 [23, 24, 25].

Во 2-й серии определяли антимикробную активность «Витасепт-СКИ» в 100% (рабочей) и 75% концентрации в количественном суспензионном тесте без белковой нагрузки и с добавлением 20% ЛС в отношении указанных тест-культур микроорганизмов с нейтрализатором 3% ТВИН-80 [23, 24, 25].

В 3-й серии изучали антимикробную эффективность средства «Витасепт-СКИ» для гигиенической обработки рук. Пальцы рук 10-и пробантов контаминировали тест-культурой *E.coli* ATCC 25922, стандартизованной до 10^9 КОЕ/см³, путем опускания пальцев на 1 мин в стакан с взвесью тест-культуры, после высыхания проводили смывы в растворе нейтра-

лизатора, указанного выше. Затем проводили высев на чашки со средой для контроля стерильности. После обрабатывали руки антисептиком «Витасепт-СКИ», проводили смывы и высев на чашки со средой для контроля стерильности [24].

В 4-й серии определяли микробиологическую чистоту антисептического средства «Витасепт-СКИ» на момент изготовления, после 3 и 6 месяцев хранения в нормальных условиях и при ускоренном хранении в термостате при температуре 42°C методом мембранной фильтрации на устройствах фильтровальных УФ-1. Через воронку фильтровали по 100 см³ препарата, нейтрализатор 0,5% лецитин, затем стерильный физиологический раствор и мясо-пептонный бульон. Фильтры переносили на кровяной агар, среду Сабура и помещали в термостат на 7 суток [25, 26].

Контролем служила вода очищенная. Статистическая обработка данных реализована на персональном компьютере IBM Intel Pentium с помощью пакета статистических и графических программ MS Excel.

Результаты и обсуждение

Результаты 1-й серии опытов показали, что при использовании антисептика «Витасепт-СКИ» в 100% концентрации при экспозиции 1 и 2 мин в качественном суспензионном тесте отмечалось отсутствие роста всех тест-культур микроорганизмов как без белковой нагрузки, так и в присутствии ЛС (таблица 1).

Результаты 2-й серии опытов показали, что 100% «Витасепт-СКИ» в количественном суспензионном тесте без белковой нагрузки проявлял достаточно высокий уровень антимикробной активности с фактором редукции (RF) в отношении *E.coli* при экспозиции 1 мин 6,68 lg, экспозиции 2 мин – 7,03 lg, *P.aeruginosa* – 5,53 lg и 6,3 lg, *P.mirabilis* – 6,21 lg и 6,21 lg, *S.aureus* – 6,6 lg и 6,5 lg, *C.albicans* – 6,77 lg и 6,73 lg соответственно. В концентрации 75% «Витасепт-СКИ» также проявлял высокую антимикробную активность с RF в отношении *E.coli* при экспозиции 1 мин 6,07 lg, экспозиции 2 мин – 6,3 lg, *P.aeruginosa* – 5,33 lg и 6,3 lg, *S.aureus* – 5,53 lg и 5,6 lg, *C.albicans* – 5,77 lg

Таблица 1

**Антимикробная активность средства «Витасепт-СКИ»
в качественном суспензионном тесте без белковой нагрузки (СКИ)
и с белковой нагрузкой (СКИ+ЛС) по отношению к типовым тест-культурам**

Наименование образца	Тест-культуры									
	E. coli	S. aureus	P. aeruginosa	P. mirabilis	C. albicans	E. coli	S. aureus	P. aeruginosa	P. mirabilis	C. albicans
СКИ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
СКИ + ЛС	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Контроль	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Экспозиция	1 мин					2 мин				

Примечание: (-) – отсутствие роста тест-культур, (+) – рост тест-культур микроорганизмов.

и 5,6 lg соответственно и *P.mirabilis* – 5,83 lg в обеих экспозициях (таблица 2, рисунок 1).

Среднее значение RF всех тест-культур при экспозиции 1 мин составило 6,4 при 100% концентрации, 5,7 – при 75% концентрации. Среднее значение RF при экспозиции 2 мин составило 6,5 при 100% концентрации, 5,9 – при 75% концентрации антисептика «Витасепт-СКИ». Среднее значение RF всех тест-культур при двух исследуемых концентрациях

средства «Витасепт-СКИ» при экспозиции 1 мин составило 6,24, медиана – 6,3, мода – 6,3, максимальное значение – 7,03, минимальное значение – 5,6. Среднее значение RF всех тест-культур при 100% и 75% концентрациях «Витасепт-СКИ» при экспозиции 2 мин составило 6,03, медиана – 5,95, мода – 5,53, максимальное значение – 6,77, минимальное значение – 5,33.

Фактор редукции 100% средства «Витасепт-СКИ» при экспозиции 1 и 2 мин в ко-

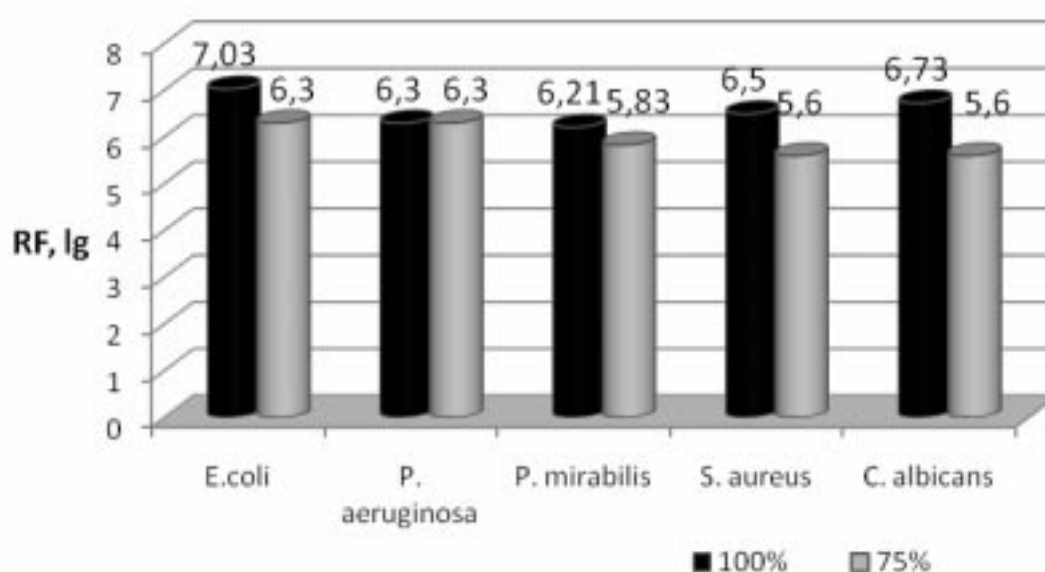


Рис.1. Антимикробная активность средства «Витасепт-СКИ» при 100% и 75% концентрации в количественном суспензионном тесте без белковой нагрузки по отношению к типовым тест-культурам при экспозиции 2 мин.

Таблица 2

**Антимикробная активность средства «Витасепт-СКИ»
в количественном суспензионном тесте без белковой нагрузки по отношению
к типовым тест-культурам при экспозиции 1 мин**

Тест-культура	Наименование образца	Экспозиция 1 мин		
		КОЕ/см ³	log	RF
<i>E. coli</i>	СКИ-100%	25	1,39	6,68
	СКИ-75%	100	2	6,07
	Контроль	$1,2 \times 10^8$	8,07	
<i>S. aureus</i>	СКИ-100%	10	1	6,6
	СКИ-75%	120	2,07	5,53
	Контроль	4×10^7	7,6	
<i>P. aeruginosa</i>	СКИ-100%	75	1,87	5,53
	СКИ-75%	120	2,07	5,33
	Контроль	$2,8 \times 10^7$	7,4	
<i>P. mirabilis</i>	СКИ-100%	50	1,69	6,21
	СКИ-75%	120	2,07	5,83
	Контроль	8×10^7	7,9	
<i>C. albicans</i>	СКИ-100%	20	1,3	6,77
	СКИ-75%	200	2,3	5,77
	Контроль	$1,2 \times 10^8$	8,07	

Примечание: СКИ-100% – «Витасепт-СКИ» в 100% концентрации, СКИ-75 % – «Витасепт-СКИ» в 75% концентрации.

личественном суспензионном тесте с добавлением 20% ЛС в отношении использованных музейных штаммов составлял в отношении *E. coli* в экспозициях 1 мин и 2 мин – 5,13 lg, *P. aeruginosa* – 4,4 lg, *P. mirabilis* – 4,43 lg, *S. aureus* – 6,51 lg, *C. albicans* – 7,3 lg. При 75% концентрации средства «Витасепт-СКИ» RF в отношении *E. coli* при экспозиции 1 мин составил 4,4 lg, экспозиции 2 мин – 4,7 lg, *P. aeruginosa* – 4,4 lg и 6,0 lg, *P. mirabilis* – 4,23 lg и 4,4 lg, *S. aureus* – 5,18 lg и 5,38 lg, *C. albicans* – 5,53 lg и 6,0 lg соответственно (таблица 3, рисунок 2).

Среднее значение RF всех тест-культур при экспозиции 1 мин составило 5,6 при 100% концентрации, 4,8 – при 75% концентрации. Среднее значение RF при экспозиции 2 мин составило 5,5 при 100% концентрации, 5,3 – при 75% концентрации средства «Витасепт-СКИ».

Среднее значение RF всех тест-культур при двух исследуемых концентрациях средства «Витасепт-СКИ» при экспозиции 1 мин составило 5,15, медиана – 4,78, мода – 4,4, максимальное значение – 7,3, минимальное значение

– 4,23. Среднее значение RF всех тест-культур при 100% и 75% концентрациях «Витасепт-СКИ» при экспозиции 2 мин составило 5,43, медиана – 5,25, мода – 4,4, максимальное значение – 7,3, минимальное значение – 4,4.

Результаты 3-й серии опытов показали, что антисептик «Витасепт-СКИ» в 100% концентрации у всех 10-и пробантов вызывал RF тест-культуры кишечной палочки более 4 lg (таблица 4). Среднее значение RF у всех пробантов составило 5,33, медиана – 5,2, максимальное значение – 6,69, минимальное значение – 4,47.

В 4-й серии опытов в 1 см³ антисептика «Витасепт-СКИ» не обнаружены аэробные бактерии и грибы, бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* и *S. aureus* (таблица 5).

Результаты исследования показали, что при использовании антисептика «Витасепт-СКИ» в качественном суспензионном тесте отмечалось отсутствие роста всех музейных тест-культур микроорганизмов в течение 1 и 2 мин.

В количественном суспензионном тесте фактор редукции тест-культур средства «Ви-

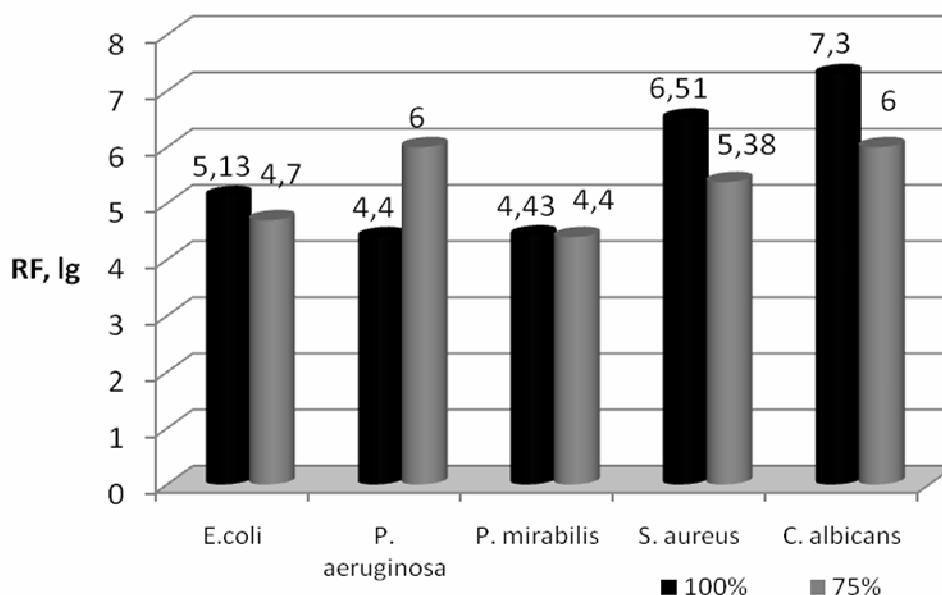


Рис.2. Антимикробная активность средства «Витасепт-СКИ» при 100% и 75% концентрации в количественном суспензионном тесте в присутствии 20% лошадиной сыворотки по отношению к типовым тест-культурам при экспозиции 2 мин.

Таблица 3

**Антимикробная активность средства «Витасепт-СКИ»
в количественном суспензионном тесте в присутствии 20% лошадиной сыворотки
по отношению к типовым тест-культурам при экспозиции 1 мин**

Тест-культура	Наименование образца	Экспозиция 1 мин		
		КОЕ/см ³	log	RF
E. coli	СКИ-100%	15	1,17	5,13
	СКИ-75%	80	1,9	4,4
	Контроль	2×10 ⁶	6,3	
S. aureus	СКИ-100%	15	1,17	6,51
	СКИ-75%	360	2,5	5,18
	Контроль	4,8×10 ⁷	7,68	
P. aeruginosa	СКИ-100%	40	1,6	4,4
	СКИ-75%	40	1,6	4,4
	Контроль	1×10 ⁶	6	
P. mirabilis	СКИ-100%	75	1,87	4,43
	СКИ-75%	120	2,07	4,23
	Контроль	2×10 ⁶	6,3	
C. albicans	СКИ-100%	10	1	7,3
	СКИ-75%	600	2,77	5,53
	Контроль	2×10 ⁸	8,3	

Примечание: СКИ-100% – «Витасепт-СКИ» в 100% концентрации, СКИ-75 % – «Витасепт-СКИ» в 75% концентрации.

Таблица 4

**Антимикробная активность «Витасепт-СКИ» для гигиенической обработки рук
по отношению к типовой тест-культуре *E.coli***

Пробанты	Витасепт-СКИ				
	До обработки		После обработки		RF
	КОЕ/см ³	lg	КОЕ/см ³	lg	
1	3×10 ⁸	8,47	90	1,95	6,52
2	3×10 ⁸	8,47	1500	3,17	5,3
3	2×10 ⁷	7,3	150	2,17	5,13
4	5×10 ⁶	6,69	0	0	6,69
5	2,5×10 ⁶	6,39	50	1,69	4,7
6	1,5×10 ⁷	7,17	250	2,39	4,78
7	2×10 ⁸	8,3	750	2,87	5,43
8	2×10 ⁷	7,3	80	1,9	5,4
9	3×10 ⁷	7,47	1000	3	4,47
10	2×10 ⁶	6,3	25	1,39	4,91

Таблица 5

Микробиологическая чистота «Витасепт-СКИ»

Наименование образца	Общее число бактерий в 1 см ³	Бактерии сем. Enterobacteriaceae в 1 см ³	<i>P. aeruginosa</i> в 1 см ³	<i>S. aureus</i> в 1 см ³
СКИ-1	0	Не обнару.	Не обнару.	Не обнару.
СКИ-2	0	Не обнару.	Не обнару.	Не обнару.
СКИ-3	0	Не обнару.	Не обнару.	Не обнару.
СКИ-4	0	Не обнару.	Не обнару.	Не обнару.
СКИ-5	0	Не обнару.	Не обнару.	Не обнару.

Примечание: СКИ-1 – «Витасепт-СКИ» после изготовления; СКИ-2 – «Витасепт-СКИ» после 3 мес. хранения в нормальных условиях; СКИ-3 – «Витасепт-СКИ» после 3 мес. хранения при t 42°C; СКИ-4 – «Витасепт-СКИ» после 6 мес. хранения в нормальных условиях; СКИ-5 – «Витасепт-СКИ» после 6 мес. хранения при t 42°C.

тасепт-СКИ» при всех изученных режимах превышал 4 lg. При добавлении 20% ЛС «Витасепт-СКИ» обладал достаточным уровнем антимикробной активности в рабочей концентрации по отношению к типовым тест-культурам микроорганизмов (RF > 6 lg). В 75% концентрации антисептического средства «Витасепт-СКИ» как в присутствии белковой нагрузки, так и без нее фактор редукции составил более 4 lg.

При гигиенической обработке рук выявлено, что данное средство в опыте «in vivo» RF в отношении тест-культуры *E.coli* ATCC 25922 составил более 4 lg у всех 10-и пробантов.

При определении микробиологической чистоты не обнаружены аэробные бактерии и грибы, бактерии семейства *Entero-*

bacteriaceae, *P.aeruginosa* и *S.aureus* в 1 см³ антисептика «Витасепт-СКИ».

Полученные результаты позволяют заключить, что антисептическое средство «Витасепт-СКИ» является эффективным и обладает высокой антимикробной активностью. Следует отметить, что разработанное средство характеризуется улучшенными физико-химическими показателями, отсутствием сенсibiliзирующего действия, низкой интенсивностью окрашивания, позволяет визуализировать обрабатываемую кожу и облегчает отстирывание постельного и нательного белья больных, спецодежды медицинского персонала. Оно легко смывается с кожи рук персонала после работы, не вызывает ожоги кожи, может успешно использоваться в акушерско-гинеколо-

гической, неонатологической, педиатрической и хирургической практике. Целесообразно использование профилактического средства «Витасепт-СКИ» для обработки операционного и инъекционного поля пациентов и гигиенической обработки рук персонала в организациях здравоохранения.

Заключение

1. В отношении стандартных тест-культур «Витасепт-СКИ» обладает выраженной антимикробной активностью и является эффективным антисептиком с фактором редукции при экспозиции 1 мин выше 6 lg.

2. При гигиенической обработке рук средство «Витасепт-СКИ» профилактического назначения обуславливает фактор редукции тест-культуры кишечной палочки более 4 lg.

3. «Витасепт-СКИ» является микробиологически чистым, не содержит аэробные бактерии и грибы, бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* и *S. aureus*.

4. Разработанное средство профилактического назначения «Витасепт-СКИ» соответствует требованиям, предъявляемым к антисептическим средствам, и его можно применять для обработки операционного и инъекционного поля пациентов и гигиенической обработки рук персонала в организациях здравоохранения.

Литература

1. Современные воззрения и практика хирургической и гигиенической антисептики / А. П. Красильников [и др.]. – Здоровоохранение. – 1996. – № 12. – С. 20-23.
2. Ключев, В. М. Эпидемиологические и организационные аспекты профилактики внутригоспитальных инфекций / В. М. Ключев, В. Г. Акимкин // Воен.-мед. журн. – 1996. – № 8. – С. 23.
3. Профилактика внутрибольничных инфекций: руководство для врачей / под ред. Е. П. Ковалевой, Н. А. Семиной. – М.: ТОО «Парогъ», 1993. – 228 с.
4. Bucher, A. Hand hygiene - is hand disinfection the best solution? / A. Bucher // Tidsskr. Nor. Laegeforen. – 2000. – N 120 (4). – P. 472-475.
5. Черкашин, М. А. Местные антисептики в хирургической практике / М. А. Черкашин // Русский мед. журн. [Электронный ресурс]. – 2007. – Т. 15, № 22. – Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles_5528.htm. – Дата доступа: 10.11.2009.
6. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – М.: РИА «Новая Волна», 2007. – 1206 с.
7. Абдулгалимова, З. Б. Кожные антисептики в многопрофильном стационаре // Новая аптека. Аптечный ассортимент. – 2008. – № 6. – С. 60-65.
8. Современные воззрения и практика хирургической и гигиенической антисептики / А. П. Красильников [и др.]. // Здоровоохранение. – 1996. – № 12. – С. 20-23.
9. Красильников, А. П. Справочник по антисептике / А. П. Красильников. – Минск: Выш. шк., 1995. – 267 с.
10. Инструкция по применению в медицинской практике антисептика «Инол» производства ИП «Инкраслав»: согл. Гл. сан. врачом Респ. Беларусь 10.06.2002. – Минск, 2002. – 8 с.
11. Инструкция по применению лекарственного средства «Септоцид-синерджи»: утв. Зам. мин. здравоохран. Респ. Беларусь 26.08.04. – Минск, 2004. – 4 с.
12. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – Мн.: Беларусь, 1988. – С. 351-352, С. 361-362.
13. Практическое руководство по применению средств дезинфекции и стерилизации в лечебно-профилактических учреждениях / А. В. Авчинников [и др.]; под общ. ред. А. В. Авчинникова. – 2-е изд. – Смоленск: СГМА, 2000. – 160 с.
14. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Контроль качества вспомогательных веществ и лекарственного растительного сырья / А. А. Шеряков [и др.]; под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно: «Типография «Победа», 2008. – Т. 2. – 472 с.
15. Чистенко, Г. Н. Основы дезинфекции. Химический метод дезинфекции / Г. Н. Чистенко // Мир медицины. – 2005. – № 11. – С. 3-5.
16. Persistence of antimicrobial effect of antiseptics in surgical hand hygiene regimens / W. Noparat [et al.] // Med. Assoc. Thai. – 2005. – N 10. – P. 177-182.
17. Kampf, G. Epidemiologic background of hand hygiene and evaluation of the most important agents for scrubs and rubs / G. Kampf, A. Kramer // Clin. Microbiol. Rev. – 2004. – N 17(4). – P. 863-893.
18. A new surgical handwashing and hand antisepsis from scrubbing to rubbing / K. Furukawa [et al.] // Nippon. Med. Sch. – 2004. – N 71 (3). – P. 190-197.
19. Effect of antiseptic handwashing vs alcohol sanitizer on health care-associated infections in neonatal intensive care units / E. L. Larson [et al.] // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 2005. – N 159(4). – P. 377-383.
20. Houben, E. Skin condition associated with intensive use of alcoholic gels for hand disinfection: a combination of biophysical and sensorial data / E. Houben, K. De Paepe, V. Rogiers // Contact. Derm. – 2006. – N 54(5). – P. 261-267.
21. Low rates of cutaneous adverse reactions to alcohol-based hand hygiene solution during prolonged use in a large teaching hospital / M. Graham [et al.] //

- Antimicrob. Agents. Chemother. – 2005. – N 49 (10). – P. 4404-4405.
22. Cimiotti, J. P. A cost comparison of hand hygiene regimens / J. P. Cimiotti, P. W. Stone, E. L. Larson // Nurs. Econ. – 2004. – N 22 (4). – P. 196-199.
23. Методы проверки и оценки антимикробной активности дезинфицирующих и антисептических средств: инстр. по применению № 11-20-204-2003, утв. Гл. госуд. сан. врачом Респ. Беларусь 16.01.1997. – Минск, 2003. – 41 с.
24. Методы испытания противомикробной активности антисептиков профилактического назначения: метод. указ. № 11-13-1-97, утв. Гл. госуд. сан. врачом Респ. Беларусь 16.01.1997. – Минск, 1997. – 12 с.
25. Определение микробиологической чистоты дезинфицирующих и антисептических средств: инструкция № 4.2.10.-22-102-2005, утв. Гл. госуд. сан. врачом Респ. Беларусь 30.12.2005. – Минск, 2005. – 7 с.
26. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Общие методы контроля качества лекарственных средств / Г. В. Годовальников [и др.]; под общ. ред. Г. В. Годовальникова. – Минск: Мин. госуд. ПТК полиграфии, 2006. – Т. 1. – 656 с.

*Поступила 18.11.2009 г.
Принята в печать 04.03.2010 г.*

ОБОСНОВАНИЕ ГИГИЕНИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ОЦЕНКИ ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ КАК ИСТОЧНИКОВ ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА ДЛЯ КОРРЕКТИРОВКИ РАЗМЕРОВ САНИТАРНО-ЗАЩИТНЫХ ЗОН

ШЕВЧУК Л.М.

ГУ «Республиканский научно-практический центр гигиены»

Резюме. В настоящее время атмосферный воздух интенсивно загрязняется выбросами стационарных и передвижных источников. В предупреждении вредного влияния выбросов на здоровье населения важное значение имеет санитарно-защитная зона. Разработана научная методика определения классов опасности и оптимальных размеров санитарно-защитных зон современных промышленных предприятий, производств и объектов с учетом их расположения, мощности, технологических особенностей, объема и состава выбросов. Проведена экспертная оценка изменений качественного пространственного состава атмосферного воздуха под влиянием загрязняющих химических веществ. В статье приведены данные, полученные при исследовании 32 территориальных комплексов, включающих предприятия различного профиля. На основании результатов проведенных исследований сделан вывод о возможности корректировки санитарно-защитных зон для 29 предприятий, а для двух производств установлены зоны сложной геометрической формы.

Ключевые слова: атмосферный воздух, промышленное предприятие, санитарно-защитная зона, критерии оценки, источники загрязнения.

Abstract. Nowadays the atmospheric air is intensively polluted by the emissions of stationary and mobile sources. In the prevention of emissions harmful influence on population's health the sanitary-protective zone is of great value. The scientific technique to determine classes of danger and optimum size of sanitary-protective zones (SPZ) of modern industrial enterprises, factories and objects was developed with regard to their location, capacity, technological features, volume and composition of emissions. The expert estimation of changes in qualitative spatial composition of atmospheric air under the influence of polluting chemical substances was carried out. In this article the data received during the research of 32 territorial complexes, including enterprises of various type are presented. On the basis of the results of the carried out researches the conclusion about the possibility of sanitary-protective zone correction for 29 enterprises was made, and for two factories zones of complex geometrical form were established.

Осознавая всю важность чистого воздуха для жизни человека, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) особо подчеркивает, что свободный доступ к воздуху приемлемого качества относится к числу основных прав человека [1].

Естественное загрязнение воздуха вызывается различными биотическими и абиотическими источниками, образующими естественные фоновые концентрации, которые меняются в зависимости от типа местных источников или специфических погодных условий. Антропогенное загрязнение воздуха увеличивается вследствие широкого использования ископаемого топлива в качестве источника энергии, роста производства и при-

менения химикатов и, соответственно, происходит накопление информации о его пагубном воздействии на здоровье человека и окружающую среду [2, 3].

В 90-е годы XX века в Республике Беларусь прослеживалось сокращение объема выбросов загрязняющих химических веществ, однако начиная с 2003 г. наметилась тенденция к увеличению количества выбросов. Так, в 2000 г. выбросы загрязняющих веществ в атмосферу составили 1341,0 тыс. т, в 2005 г. – 1418,0 тыс. т, в 2008 г. – 1597,0 тыс. т [2]. Следует отметить, что в 2008 г. газообразные и жидкие выбросы составили 87,9% (348,7 тыс. т), твердые вещества – 12,1% (47,4 тыс. т), при этом наибольший объем выбрасываемых химических веществ приходился на долю углеводородов (111,9 тыс. т), оксида углерода (88,5 тыс. т), диоксида серы (64,0 тыс. т), диоксида азота (54,7 тыс. т), пыли неорганической, содержащей диоксид кремния менее 70% (20,0 тыс. т). Количество городов с повышенными и высокими уровнями загрязнения атмосферного воздуха выросло с 5 в 2001 г. до 9 в 2004-2007 гг. В Гомеле и Речице в три последних года загрязнение атмосферного воздуха квалифицировалось как высокое, в гг. Витебск, Гродно, Брест, Новополоцк, Полоцк, Орша, Светлогорск – чаще как повышенное, нежели низкое [2].

Количество выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух от стационарных источников в расчете на одного жителя Республики Беларусь увеличилось с 39 кг в 2000 г. до 41 кг в 2008 г. При этом в Витебской и Гомельской областях, где сосредоточены предприятия электроэнергетики, нефтеперерабатывающей, топливной, химической и нефтехимической промышленности, в 2008 г. на одного жителя количество выбросов составило 86 кг и 59 кг соответственно.

Отмечается прямое воздействие атмосферных загрязнителей на растения, животных и почву, сказывающееся на структуре и функционировании экосистем, включая их способность к саморегуляции. Кроме того, осаждения атмосферных загрязнителей на объектах окружающей среды и поглощение их растениями и животными приводит к проникновению химических веществ в пищевую цепь или

попаданию в питьевую воду, и, следовательно, служит дополнительным источником воздействия на человека, его здоровье и влияет на качество жизни [3, 4, 5].

По данным ВОЗ, воздействие загрязненного атмосферного воздуха ежегодно приводит в мире к смерти от 200 до 570 тыс. человек и на долю этого фактора приходится около 0,4-1,1% всех случаев смерти в год. В случае воздействия загрязненного атмосферного воздуха показатели общей смертности возрастают на 17-26%, одновременно с этим растут показатели детской смертности, смертности от рака легких, сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний, продолжительность жизни сокращается на 1-2 года [3, 5, 6].

Загрязнители атмосферного воздуха могут оказывать раздражающее действие, вызывать неприятный запах, острые или хронические токсические эффекты [1, 7].

По мере совершенствования технологии производства и способов очистки выбросов в атмосферу роль санитарно-защитных зон (СЗЗ) промышленных предприятий уменьшилась. Вместе с тем в нашей стране удельный вес уловленных (обезвреженных) загрязняющих веществ от стационарных источников в общем количестве этих веществ составил только 87% в 2000 г. и 88% в 2008 г. Поэтому организация СЗЗ как метод рассеивания приземных концентраций до нормативных (безопасных) значений не теряет своей актуальности [3, 5].

До настоящего времени основой размещения промышленных объектов на территории населенных пунктов являлась санитарная классификация типовых производств и связанная с ней жесткая система размеров СЗЗ [4, 5, 8, 9, 10].

Цель исследования – разработка рациональной методики определения классов опасности и оптимальных размеров СЗЗ промышленных предприятий.

Методы

Для получения объективных и достоверных результатов при оценке влияния химических веществ в атмосферном воздухе на здоро-

вые населения были проведены исследования проектных материалов по обоснованию размеров СЗЗ различных предприятий, производств и объектов с учетом их расположения, мощности, технологических особенностей, объема и состава выбросов, экспертная оценка изменений качественного пространственного состава атмосферного воздуха под влиянием загрязняющих химических веществ, а также изучено состояние здоровья населения, проживающего вблизи СЗЗ предприятий с эколого-эпидемиологической оценкой риска воздействия загрязняющих химических веществ на здоровье людей.

Всего исследовано 32 территориальных комплекса, включающих 14 групп предприятий, сооружений и иных объектов, включенных в современную санитарную классификацию: химические производства, строительная промышленность, обработка древесины, обработка животных продуктов, обработка пищевых продуктов и вкусовых веществ, сельскохозяйственные производства, сооружения санитарно-технические, транспортной инфраструктуры, объекты коммунального назначения, спорта, торговли и др.

Результаты и обсуждение

На основании результатов собственных исследований разработана оригинальная методика определения классов опасности и оптимальных размеров СЗЗ промышленных предприятий, включающая следующие этапы:

1. Санитарно-гигиеническая экспертиза документации (перечень объектов и производств – источников загрязнения атмосферы; характеристика источников выброса (размеры, высота, расположение); перечень вредных веществ, выбрасываемых в атмосферу, класс их опасности; перечень комбинаций вредных веществ с суммирующим вредным воздействием, класс их опасности; количество загрязняющих веществ, выбрасываемых в атмосферу; интенсивность и параметры выбросов; приземные концентрации загрязняющих веществ на территории объекта, на границе СЗЗ и на прилегающей селитебной территории; величина валовых выбросов загрязняющих

веществ от организованных и неорганизованных источников по отдельным производствам и в целом по предприятию; параметры возможных залповых и аварийных выбросов).

2. Санитарно-гигиеническая экспертиза категории сложности проекта предельно-допустимого выброса (ПДВ) по критериям валового выброса, количества источников выбросов, наличия и количества установок пылегазоочистки, уровня воздействия выбросов загрязняющих веществ в атмосферу токсичных, сильнодействующих ядовитых, канцерогенных, терратогенных, мутагенных веществ, относящихся к 1-му классу опасности.

3. Расчет суммарного показателя загрязнения атмосферного воздуха и гигиеническая оценка степени загрязнения атмосферного воздуха на прилегающей территории по расчетным концентрациям (на границе нормативной и проектной СЗЗ, в жилой зоне, на границе промышленной площадки предприятия).

4. Оценка риска развития неканцерогенных (потенциальный риск рефлекторного действия, потенциальный риск хронического воздействия, коэффициент опасности, индекс опасности) и канцерогенных эффектов.

5. Расчет относительного показателя опасности предприятия (ОП), учитывающий массу выброса каждого компонента, количество загрязняющих веществ, предельно допустимую концентрацию (ПДК) среднегодовую, класс опасности вещества.

6. Определение степени опасности предприятия (объекта) и соответствующего ему размера СЗЗ по дифференцированной шкале.

Гигиеническая оценка степени опасности загрязнения атмосферного воздуха при одновременном присутствии нескольких вредных химических веществ в воздухе проводится по величине суммарного показателя загрязнения «Р», учитывающего кратность превышения ПДК, класс опасности вещества, количество совместно присутствующих загрязнителей в атмосфере.

Оценка риска развития неканцерогенных эффектов проводится на основе расчета следующих показателей: потенциального риска рефлекторного действия, потенциального

риска хронического воздействия, коэффициента опасности, индекса опасности.

Расчет относительного показателя опасности предприятия (ОП), учитывающий массу выброса каждого компонента, количество загрязняющих веществ, ПДК среднегодовую, класс опасности вещества выполняется по формуле:

$$ОП = \sum_{i=1}^n \frac{V_i}{ПДК_{сг}},$$

где ОП – относительный показатель опасности предприятия;

V_i – объем или масса выброса каждого компонента или i -того вещества (т в год);

n – количество загрязняющих веществ, входящих в состав выбросов предприятия;

$ПДК_{сг}$ – среднегодовые предельно допустимые концентрации i -того вещества (мкг/м³).

Класс опасности предприятия и расчетный размер СЗЗ определялся по дифференцированной шкале, на основании данных о величине суммарного объема выбросов в атмосферный воздух (т/год) и установленного значения ОП (таблица 1).

Результаты проведенных исследований позволяют считать разработанную методику

определения классов опасности и оптимальных размеров СЗЗ промышленных предприятий рациональной, в пользу чего свидетельствуют данные литературы [1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11]. Согласно полученным результатам, величина зоны повышенного риска для здоровья населения превышает размер нормативной СЗЗ (3%) или расчетный размер совпадает с базовым размером СЗЗ (6%).

Для значительной группы предприятий, которые за счет реконструкции и внедрения новых технологий уменьшили величину валового выброса загрязняющих веществ в атмосферу, установлено значительное снижение концентрации химических веществ в атмосферном воздухе как на границе СЗЗ, так и на прилегающей селитебной территории, причем в ряде случаев по отдельным веществам концентрация на границе расчетной СЗЗ составила менее 0,1 ПДК_{мр}. Степень загрязнения атмосферного воздуха во всех расчетных точках предприятий оценена как «допустимая». Как следствие, риск для здоровья населения, проживающего вблизи СЗЗ данных предприятий, оценен как «приемлемый». Индекс опасности имел значение «минимальный», что по критериям риска для здоровья

Таблица 1

Дифференцированная шкала оценки класса опасности предприятия

Класс предприятия	Степень опасности предприятия	Суммарный объем выбросов в атмосферный воздух, т/год	Показатель опасности предприятия (ОП)	Размеры СЗЗ, м
I	Чрезвычайно опасные	100000 – 500000	>1000,0	1000 и более
II	Высокоопасные	10000 – <100000	>600,0 – 1000,0	901–1000
			>300,0 – 600,0	651 – 900
			>100,0 – 300,0	501 – 650
III	Опасные	100 – <10000	>60,0 – 100,0	401 – 500
			>30,0 – 60,0	301 – 400
			>1,0 – 30,0	201 – 300
IV	Умеренноопасные	0,5 – <100	>0,60 – 1,0	151 – 200
			>0,30 – 0,60	101 – 150
			>0,01 – 0,30	51 – 100
V	Малоопасные	0,01 – <0,5	>0,005 – 0,01	31 – 50
			0,001 – 0,005	11 – 30
			<0,001	0 – 10

населения соответствует фоновому уровню заболеваемости. Совершенно очевидно, что для указанных предприятий целесообразно сокращение размеров СЗЗ.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о возможности корректировки СЗЗ для 29 предприятий в сторону уменьшения. Их них 17 предприятий (59%) перешли в более безопасный класс. Следует отметить, что для 3 предприятий, отнесенных к V классу, граница СЗЗ совпадает с границей промышленной площадки. На каждом из этих предприятий приоритетными источниками выброса являются организованные источники, оборудованные эффективными системами пылегазоулавливания.

Заключение

Анализ полученных результатов исследования позволяет заключить, что мощность предприятия, состав выбросов в атмосферу и степень риска для здоровья населения загрязняющих химических веществ являются адекватными критериями для его гигиенической оценки и корректными для дифференцированной шкалы и расчета оптимальной санитарно-защитной зоны. Полученные результаты целесообразно использовать в практической деятельности врачей-гигиенистов.

Из вышесказанного можно сделать следующие выводы:

1. Гигиеническими критериями, позволяющими адекватно оценить класс опасности предприятия и установить оптимальный размер его санитарно-защитной зоны, являются мощность предприятия, качественный и количественный компонентный состав выбросов в атмосферу, значения предельно допустимых концентраций химических веществ в выбросах, степень риска для здоровья населения загрязняющих химических веществ.

2. Расчетный размер санитарно-защитной зоны является оптимальным и может быть определен для предприятия любой отрасли промышленности.

3. Разработанная методика определения классов опасности предприятий, производств и установления оптимальных размеров их са-

нитарно-защитных зон может быть использована в практике предупредительного и текущего санитарного надзора для научного обоснования размеров санитарно-защитных зон действующих и реконструируемых предприятий.

Литература

1. Филонов, В.П. Эколого-эпидемиологическая оценка риска для здоровья человека качества атмосферы / В.П. Филонов, С.М. Соколов, Т.Е. Наumenko. – Минск: Транстэкс, 2001. – 187 с.
2. Логинов, В.Ф. Экологические угрозы и их последствия / В.Ф. Логинов // Экологич. вестн. – 2007. – № 1. – С. 16-25.
3. Новиков С.М. Оценка ущерба здоровью населения Москвы от воздействия взвешенных веществ в атмосферном воздухе / С.М. Новиков // Гигиена и санитария. – 2009. – № 6. – С. 41-43.
4. Пинигин, М.А. Организация санитарно-защитных зон / М.А. Пинигин // Экология производства. – 2005. – № 7. – С. 25-33.
5. Гильденскиольд, С.Р. Основы гигиенической оптимизации окружающей среды и охрана здоровья населения промышленного города: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.07: / С.Р. Гильденскиольд; Моск. мед. акад. им И.М. Эрисмана. – М., 1996. – 46 с.
6. Экологическая экспертиза : учеб. пособие для студентов высш. учеб. заведений / В.К. Донченко [и др.]; под общ. ред. проф. В.М. Питулько. – М.: Академия, – 2006. – 480 с.
7. Андреев, Г.С. Система контроля окружающей среды Сибирского химического комбината / Г.С. Андреев, А.И. Малышкин // Бюл. сибирской медицины: науч.-практ. журн. – Томск: СГМУ. – 2005. – Том 4. – № 2. – С. 117-123.
8. Пинигин, М.А. Критерии и принципы установления размеров санитарно-защитных зон промышленных предприятий / М.А. Пинигин // Современные проблемы профилактической медицины, среды обитания и здоровья населения промышленных регионов России. – Екатеринбург, 2004. – С. 97-102.
9. Некрасова, Г.И. Классификация опасности промышленных предприятий на новой методической основе / Г.И. Некрасова // Гигиена и санитария. – 2006. – № 5. – С. 95-98.
10. Пинигин, М.А. Определение опасности предприятия и ширины его санитарно-защитной зоны с помощью номограммы / М.А. Пинигин // Гигиена и санитария. – 2005. – № 5. – С. 19-20.
11. Киселев, А.В. Обоснование системы оценки риска здоровью в гигиеническом мониторинге промышленного города: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.07 / А.В. Киселев; СПб. мед. акад. последип. образ. – СПб, 2000. – 43 с.

Поступила 22.02.2010 г.

Принята в печать 04.03.2010 г.

© КОРЕНЕВСКАЯ Н.А., ГОРОДЕЦКАЯ И. В., 2010

СОСТОЯНИЕ ТКАНЕЙ МАРГИНАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССЕ ЗАВИСИТ ОТ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА

КОРЕНЕВСКАЯ Н.А., ГОРОДЕЦКАЯ И. В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. В опытах на 190 половозрелых белых крысах-самцах линии Вистар массой 200-250 г изучено влияние изменения тиреоидного статуса (с одной стороны, введение тиреостатика мерказолила в дозе 1,2 мг/100 г массы тела в течение 14 дней, затем до окончания эксперимента в половинной дозе; с другой – введение L-тироксина в повышающих уровень эндогенных йодтиронинов в крови до верхних границ физиологических колебаний дозах 5,0-8,0 мкг/кг массы в течение 28 дней, затем в половинной дозе) на состояние тканей маргинального периодонта, оцениваемое по степени рецессии десны, атрофии альвеолярного отростка и подвижности зубов, при хроническом стрессе (модель перенаселенности – содержание животных по 18 особей в клетках размером 20х30х40 см в течение 1, 2 и 3 месяцев). Установлено, что гипотиреоз усугубляет вызванные стрессом изменения околозубных тканей, тогда как малые дозы тироксина ограничивают их.

Ключевые слова: стресс, периодонт, тиреоидные гормоны.

Abstract. In experiments on 190 adult male Vistar rats with the mass of 200-250g we have studied the influence of thyroid status changes (on the one hand, introduction of thyroid gland suppressor mercazolil 1,2 mg/100 g body weight during 14 days, then in half dose up to the end of the experiment and on the other hand – L-thyroxin in the doses which increase the level of endogenous iodothyronines concentration in blood to the upper borders of physiological oscillation – 5,0-8,0 mkg/kg body weight during 28 days and after that in half dose) on the condition of marginal periodontium tissues assessed by gum recession degree, alveolar bone atrophy and teeth mobility under chronic stress (model of congestion – 18 animals housing in cage with the size of 20x30x 40 cm during 1, 2 and 3 months). It has been found out that hypothyroidism enhances stress induced changes in periodontium, while low thyroxin doses restrain them.

Поиск способов повышения устойчивости и изучение механизмов приспособления организма к изменяющимся условиям среды являются одними из наиболее актуальных направлений современных научных исследований в области стресса [1, 2, 3], провоцирующего возникновение подавляющего числа заболеваний человека [4], в том числе и стоматологических [5], среди которых наиболее велика распространенность заболе-

ваний тканей периодонта: гингивит наблюдается у 50% подростков в возрасте 18-19 лет, периодонтит у лиц в возрасте старше 35 лет выявляется в 80-100% случаев и служит основной причиной потери зубов [6]. Среди факторов, влияющих на состояние тканей и органов полости рта, важное значение принадлежит гормональному фону организма [7], в том числе тиреоидному статусу. Установлено, что при гипертиреозе в 100% случаев регистрируются поражение зубов кариесом и патология пародонта, учащается появление дефектов зубных рядов [8]. У пациентов с первичным

Адрес для корреспонденции: 210015, Витебск, пр-т Московский, 22-1, р. тел. 37-07-54, моб.8(033) 610-49-82. – Корневская Н.А.

гипотиреозом, как правило, наблюдается хронический генерализованный маргинальный периодонтит, характеризующийся пролонгированным латентным течением и клиническими проявлениями в виде рецессии десны, выраженной потери тканей периодонта [9]. При этом выявляются характерные особенности цитологической картины: умеренная лейкоцитарная инфильтрация, отсутствие иммунокомпетентных клеток, признаки кандидоза, свидетельствующие об угнетении местных защитных реакций и прогрессировании деструктивного процесса в периодонтальном комплексе, в котором при цитоморфометрическом исследовании обнаруживаются признаки вялотекущего воспалительного патологического процесса [10]. Вместе с тем, нарушения функции щитовидной железы встречаются у 10% всего населения [11, 12] и более чем у 30% населения Республики Беларусь [13], в которой тиреоидная патология (различные формы гипо- и гипертиреоза, аутоиммунные и онкологические поражения щитовидной железы) по своей суммарной частоте в популяции выходит на первое место среди эндокринной патологии и продолжается ее рост, связанный с ухудшением экологической обстановки, обусловленным природным йодным дефицитом и последствиями катастрофы на ЧАЭС [14]. Все вышесказанное определяет актуальность изучения влияния тиреоидного статуса на ткани полости рта при стрессе. В реальных условиях существования на организм оказывается хроническое стрессорное воздействие.

Цель настоящего исследования – выяснить значение тиреоидных гормонов в изменении тканей маргинального периодонта, вызванных хроническим стрессом.

Методы

Работа выполнена на 190 половозрелых белых крысах-самцах линии Вистар массой 200-250 г. При содержании животных и при проведении экспериментов с ними соблюдались международные правила «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» и закон Республики Беларусь «О защите животных от жестокого обращения». Животные были раз-

делены на 19 групп: интактные, получавшие крахмальный клейстер в течение 1, 2 и 3 месяцев, подвергнутые хроническому стрессорному воздействию в течение 1, 2 и 3 месяцев, получавшие мерказолил в течение 1, 2 и 3 месяцев, получавшие мерказолил и затем подвергнутые хроническому стрессу в течение 1, 2 и 3 месяцев, получавшие тироксин в течение 1, 2 и 3 месяцев, получавшие тироксин и затем подвергнутые хроническому стрессу в течение 1, 2 и 3 месяцев. В каждую группу отбирали по 10 крыс.

В качестве модели хронического стресса использовали стресс перенаселенности, который вызывали путем скученного содержания животных (по 18 особей в клетках размером 20х30х40 см) [15]. Данное воздействие вызывало не только гиподинамию, но и психоэмоциональный стресс.

Изменение тиреоидного статуса достигалось, с одной стороны, путем снижения уровня йодтиронинов в крови в результате введения мерказолила (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина) (1,2 мг на 100 г массы тела в течение 14 дней), а с другой, его повышения до верхних границ физиологических колебаний посредством введения L-тироксина (Berlin-Chemie AG, «Менарини Групп», Германия) в малых дозах (от 5,0, до 8,0 мкг на кг массы в течение 28 дней). Затем до окончания эксперимента указанные препараты вводили в половинной дозе. Введение осуществляли внутрижелудочно в 1% крахмальном клейстере с помощью специального зонда. Для исключения влияния на изучаемые параметры самой процедуры введения препаратов контрольные крысы, также как и подвергнутые затем стрессу без применения препаратов, получали крахмальный клейстер тем же образом и в течение такого же срока. Интактные крысы и крысы, получавшие крахмальный клейстер, содержались по 6 особей в клетках.

Концентрацию тиреоидных гормонов в крови контролировали радиоиммунологическим методом с использованием наборов реактивов Института биоорганической химии НАН Беларуси – рию-Т3-ПГ, рию-Т4-ПГ.

Животных умерщвляли декапитацией под уретановым наркозом.

Исследовали состояние тканей маргинального периодонта отдельно у каждого зуба. Для изучения степени рецессии десны длина корня разделялась на четыре части и регистрировалась степень оголения корня зуба: 1 степень – оголение корня зуба на 1/4 длины; 2 степень – оголение корня на 1/2; 3 степень – оголение корня на 3/4; 4 степень – обнажение корня до верхушки [16].

Степень атрофии альвеолярного отростка определяли по методике Окушко [17]. Исследования проводили на очищенных от мягких тканей челюстях. Изменения оценивали по следующей схеме: норма – альвеолярная кость выполняет все межзубные и межкорневые промежутки моляров; 1 степень атрофии – резорбция межзубных перегородок; 2 степень – частичное обнажение корней зубов; 3 степень – обнажение корней зубов до верхушки; 4 степень – зуб удерживается в мягких тканях или отсутствует.

Подвижность зубов изучали по Евдокимову [16]: 1 степень – подвижность в вестибуло-оральном направлении; 2 степень – подвижность в медио-дистальном направлении; 3 степень – подвижность в вертикальном направлении.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Статистика 6.0» с использованием модулей Основ-

ные статистики и таблицы, Непараметрические статистики, Дисперсионный анализ (ANOVA). Поскольку после первоначального определения характера распределения признака (Shapiro-Wilk, s test) было установлено, что оно отличалось от нормального, при межгрупповом сравнении использовали однофакторный дисперсионный анализ – медианный тест и метод ANOVA Краскелла-Уоллиса, при попарном – непараметрический критерий U Манна-Уитни. Результаты представляли в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, (LQ; UQ) – интерквартильный интервал: верхняя граница нижнего квартиля (LQ) и нижняя граница верхнего квартиля (UQ). Для описания изменений показателей их наибольшие значения принимали за 100%. Статистически достоверными считали различия при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У интактных животных степень рецессии десны составила 0,250 (0,250;0,375), атрофии альвеолярного отростка 0,500 (0,250;0,750), подвижности зубов 0,125 (0,125;0,375).

У крыс, получавших крахмальный клейстер в течение 1, 2 и 3 месяцев, указанные параметры достоверно не изменялись (табл. 1).

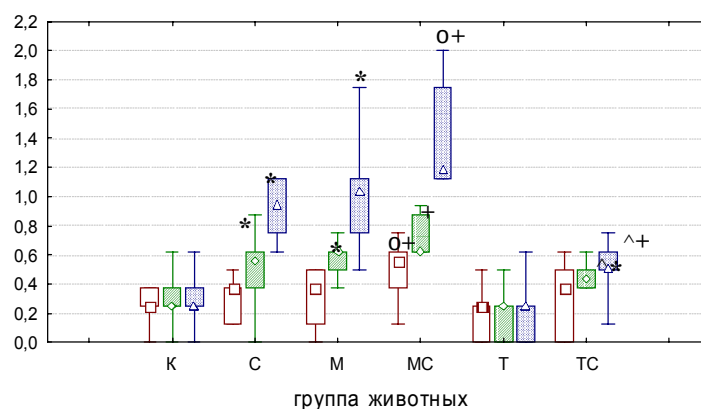
Стрессорное воздействие продолжительностью 1 месяц не сопровождалось изменением степени рецессии десны, атрофии альвеолярного отростка, подвижности зубов (рис.).

Таблица 1

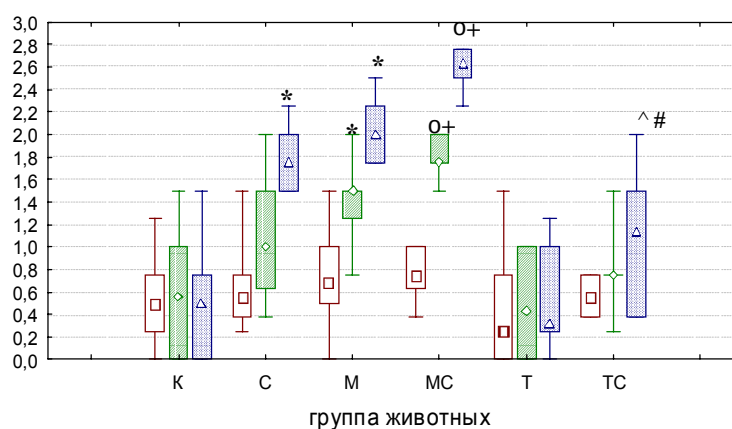
Показатели состояния околозубных тканей у интактных крыс и у получавших крахмальный клейстер

Группа животных	Степень рецессии десны	Степень атрофии альвеолярного отростка	Степень подвижности зубов
1. Интактные	0,250 (0,250;0,375)	0,500 (0,250;0,750)	0,125 (0,125;0,375)
2. Контроль 1	0,250 (0,250;0,375)	0,500 (0,250;0,750)	0,250 (0,125;0,375)
P1-2	> 0,05	> 0,05	> 0,05
3. Контроль 2	0,250 (0,250;0,375)	0,563 (0,000;1,000)	0,375 (0,060;0,375)
P1-3	>0,05	> 0,05	> 0,05
4. контроль 3	0,250 (0,250;0,375)	0,500 (0,000;0,750)	0,375 (0,125;0,375)
P1-4	> 0,05	> 0,05	> 0,05

А



Б



В

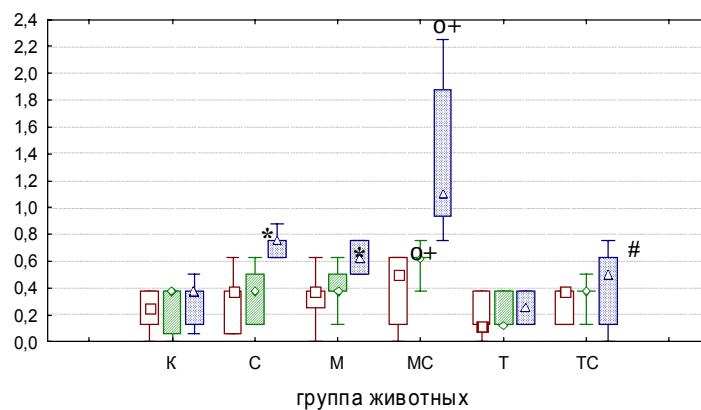


Рис. Влияние тиреоидного статуса на состояние тканей маргинального периодонта при хроническом стрессе – степень рецессии десны (А), степень атрофии альвеолярного отростка (Б), степень подвижности зубов (В).

Примечания: 1) данные представлены в виде графиков «Box and whisker», где □ □ – медиана;

□ – (LQ; UQ) – верхняя граница нижнего квартиля и нижняя граница верхнего квартиля;

— — минимальное и максимальное значения.

2) продолжительность стресса:

- 1 месяц

- 2 месяца

- 3 месяца.

3) $P < 0,05$ по отношению:

* – к контролю;

– к стрессу без препаратов;

+ – к контролю и стрессу без препаратов;

o – к группе животных, получавших мерказолил;

^ – к группе животных, получавших тироксин.

После 2 месяцев скученного содержания крыс степень рецессии десны по отношению к соответствующему контролю увеличивалась на 21%, в результате чего становилась большей, чем после 1 месяца на 16%. Остальные параметры не изменялись. 3-месячный стресс приводил к возрастанию всех изученных показателей состояния маргинального периодонта – степени рецессии десны на 58%, атрофии альвеолярного отростка на 48%, подвижности зубов на 35%. По сравнению со значениями этих параметров у животных, содержащихся в переполненных клетках в течение 2 месяцев, степень рецессии десны была больше на 37%, атрофии альвеолярного отростка на 29%, подвижности зубов на 35%. Следовательно, хронический стресс вызывает усугубляющееся по мере его воздействия нарушение состояния тканей маргинального периодонта, начиная со 2 месяца.

У крыс, получавших мерказолил в течение 1 месяца, величина изученных параметров не отличалась от контроля. После 2 месяцев введения тиреостатика степень рецессии десны и атрофии увеличивалась на 21 и 31%, в результате чего превышала контроль на 32 и 36%. Степень подвижности зубов имела тенденцию к возрастанию ($0,05 > P > 0,1$). 3-месячное применение мерказолила сопровождалось дальнейшим изменением всех показателей состояния тканей маргинального периодонта. По отношению к их значениям у крыс, получавших тиреостатик в течение 2 месяцев, степень рецессии десны была больше на 34%, атрофии альвеолярного отростка на 19%, подвижности зубов на 40%. В результате по сравнению с величиной этих параметров в контроле степень рецессии десны была выше на 66%, атрофии альвеолярного отростка на 57%, подвижности зубов на 40%.

Следовательно, угнетение функции щитовидной железы само по себе приводит к характерному для стресса нарушению состояния околозубных тканей, проявляющемуся через 2 месяца и нарастающему после 3 месяцев введения мерказолила.

Содержание гипотиреоидных животных в переполненных клетках усугубляло вызванные тиреостатиком нарушения состояния тка-

ней маргинального периодонта. По отношению к группе мерказолил после 1 месяца воздействия стресса степень рецессии десны увеличивалась на 15%; после 2 месяцев имела тенденцию к возрастанию, а степень атрофии альвеолярного отростка и подвижности зубов повышалась на 10 и 23%. У гипотиреоидных крыс, перенесших 2-месячный стресс, все изученные параметры были большими по сравнению с таковыми после 1 месяца – степень рецессии десны на 6%, атрофии альвеолярного на 57%, подвижности зубов на 9%. После 3 месяцев содержания гипотиреоидных животных в условиях перенаселенности по отношению к крысам, получавшим тиреостатик, степень рецессии десны увеличивалась на 13%, атрофии альвеолярного отростка на 24%, подвижности зубов на 26%. По сравнению с их значениями после 2 месяцев стресса степень рецессии десны, атрофии альвеолярного отростка, подвижности зубов были выше на 47, 33 и 43%, соответственно.

По отношению к контролю у гипотиреоидных крыс, перенесших стресс, были большими: через 1 месяц – степень рецессии десны на 26%; через 2 месяца – степень рецессии десны на 32%, атрофии альвеолярного отростка на 46%, подвижности зубов на 23%; через 3 месяца – степень рецессии десны на 79%, атрофии альвеолярного отростка на 81%, подвижности зубов на 66%. Изученные нами параметры состояния тканей маргинального периодонта после стресса у крыс, получавших мерказолил, были большими, чем у стрессированных, не получавших его: через 1 месяц содержания в условиях перенаселенности степень рецессии десны – на 21%; через 2 месяца – степень рецессии десны на 6%, атрофии альвеолярного отростка на 29%, подвижности зубов на 23%; через 3 месяца – степень рецессии десны на 21%, атрофии альвеолярного отростка на 33%, подвижности зубов на 31%.

Следовательно, угнетение функции щитовидной железы аггравировает вызываемые хроническим стрессом нарушения околозубных тканей, которые усугубляются по мере увеличения продолжительности стрессорного воздействия.

Малые дозы тироксина сами по себе не оказали влияния ни на один из изученных параметров состояния тканей маргинального периодонта в течение всего периода исследования. Вместе с тем, они оказали существенное ограничивающее воздействие на их изменения, вызванные скудным содержанием крыс.

По отношению к группе тироксин, после 1 месяца стрессорного воздействия не изменялся ни один показатель, после 2 месяцев незначительно возростала степень рецессии десны – на 18%, после 3 месяцев – степень рецессии десны на 21%, атрофии альвеолярного отростка на 31%. По сравнению с контролем была большей только степень рецессии десны после 2 ($0,05 > P > 0,1$) и 3 месяцев скудного содержания крыс – на 11 и 21%. По отношению к стрессированным животным, не получавшим тироксин, после 2 месяцев стресса степень рецессии десны была ниже на 10%, после 3 месяцев – степень рецессии десны, атрофии альвеолярного отростка, подвижности зубов были меньшими – на 37, 24 и 23%, соответственно. И особенно эти показатели были меньшими по сравнению с гипотиреоидными животными, содержащимися в переполненных клетках: через 1 месяц стресса – степень атрофии альвеолярного отростка на 8%, через 2 месяца – степень рецессии десны на 21%, атрофии альвеолярного отростка на 38%, подвижности зубов на 23%; через 3 месяца – степень рецессии десны на 58%, атрофии альвеолярного отростка на 57%, подвижности зубов на 54%.

Следовательно, близкие к физиологическим дозы тироксина значительно уменьшают патологические изменения околозубных тканей при хроническом стрессе.

В основе обнаруженного защитного действия малых доз тироксина в отношении околозубных тканей при хроническом стрессе лежит стимуляция йодтиронидами синтеза высокоспецифических клеточных белков, в том числе входящих в состав локальных стресс-лимитирующих систем, прежде всего – белков теплового шока [18, 19]. Также возможны и следующие механизмы:

Во-первых, антиоксидантное действие йодтиронинов, показанное в наших преды-

дущих работах [20] и другими авторами [21], поскольку чрезмерная активация перекисного окисления липидов является важным патогенетическим механизмом, ответственным за повреждение тканей периодонта при стрессе [5, 22]. Во-вторых, снижение йодтиронидами интенсивности стресс-синдрома [23], ограничивающее повреждающее действие избытка гормонов стресса, имеющего существенное значение в генезе стрессорных изменений околозубных тканей [24]. В-третьих, нормализация баланса протеиназы/ингибиторы [25, 26], нарушение которого также играет важную роль в развитии повреждений тканей маргинального периодонта при стрессе [27]. Необходимо учитывать и стимулирующее влияние тиреоидных гормонов на гемодиализацию [28], иммунную систему организма [29], нарушения которых вносят определенный вклад в появление обнаруженных нами патологических изменений околозубных тканей, вызванных хроническим стрессом [30, 31].

Выпадение всех вышеперечисленных эффектов йодтиронинов при гипотиреозе обуславливает большую выраженность повреждения тканей маргинального периодонта при стрессировании животных, получавших тиреостатик мерказолил.

Заключение

1. Хроническое стрессорное воздействие, моделируемое содержанием животных в переполненных клетках в течение 1, 2 и 3 месяцев, вызывает прогрессирующее по мере развития стресса нарушение состояния тканей маргинального периодонта – повышает степень рецессии десны, атрофии альвеолярного отростка, подвижности зубов.

2. Угнетение функции щитовидной железы мерказолилом увеличивает указанные изменения, тогда как введение малых доз тироксина уменьшает их.

3. Состояние околозубных тканей при хроническом стрессе, вызванном содержанием животных в переполненных клетках в течение 1, 2 и 3 месяцев, зависит от тиреоидного статуса организма.

Литература

1. Белякова, Е.И. Адренокортикальная и тиреоидная системы крыс в начальный период ноцицептивного воздействия / Е.И. Белякова, А. М. Менджерицкий // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2005. – Т. 91, № 6. – С. 611–615.
2. Стрессорные реакции у крыс в условиях иммунизации к серотонину / А.Е. Умрюхин [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2005. – Т. 140, № 12. – С. 604–607.
3. Alesina, M.Yu. Radiobiological effects formation in experimental animals under low doses chronic internal and external irradiation / M.Yu. Alesina // Internat. J. Radiation Medicine. – 1999. – N2 – С. 92–99.
4. Дыгало, Н.Н. Концепция «биологического» стресса (к 100-летию со дня рождения Ганса Селье) / Н.Н. Дыгало // Успехи физиол. наук. – 2007. – Т. 38, № 4. – С. 100–102.
5. Тарасенко, Л.М. Патогенез повреждения пародонта при стрессе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.16 / Л.М.Тарасенко; Полт. мед. стом. ин-т. – М., 1985. – 41с.
6. Диабет и здоровые зубы [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.dentaclass.ru/php/content.php?id=2130>. – Дата доступа: 24.11.2009.
7. Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: A systematic literature review / Th. Bartzela [et al.] // American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. – 2009. – Vol. 135, N1. – P. 16–26.
8. Махмудов, Т.Г. Стоматологическая заболеваемость у больных диффузным токсическим зобом и потребность в ортопедической стоматологической помощи: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Т.Г. Махмудов; Азербайдж. мед. ун-т. – Баку, 2009. – 20 с.
9. Шнейдер, О.Л. Клинико-лабораторное обоснование комплексного лечения пародонтита у больных первичным гипотиреозом: автореферат дис. ...канд. мед. наук: 14.00.21 / О.Л. Шнейдер; Урал. гос. мед. академия Федерального агентства по здравоохранению и соц. развитию. – Екатеринбург, 2008. – 22 с.
10. Цитоморфометрические показатели при хроническом генерализованном пародонтите у пациентов с первичным гипотиреозом / О.Л. Шнейдер [и др.] // Институт стоматологии. – 2008. – № 3. – С. 78–79.
11. Tunbridge, W.M.G. The epidemiology of thyroid diseases / W.M.G. Tunbridge, G. Caldwell // The Thyroid: a Fundamental and Clinical Text; Eds L.E. Braverman, R.D. Utiger. – Philadelphia, PA: JB Lippincott, 1991. – Ed.6. – P. 578–587.
12. The Colorado thyroid disease prevalence study / G.J.Canaris [et al.] // Archives of Internal Medicine. – 2000. – Is.160. – P. 526–534.
13. Экология и Чернобыль [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://ru.belembassy.it/respublika-belarus/ekologiya-i-chernobyl>]. – Дата доступа: 24.11.2009.
14. Значение показателей минеральной плотности кости у больных с патологией щитовидной железы / И.С. Абельская [и др.] // Новые технологии в медицине: диагностика, лечение, реабилитация: материалы науч.-практич. конф. – Минск, 2002. – Т1. – С. 7–9.
15. Кириллов, Н.А. Гистохимическая характеристика структур лимфоидных органов крыс под действием стресса / Н.А. Кириллов, А.Г. Смородченко // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1999. – Т. 127, № 2. – С. 171–173.
16. Демьяненко, Е. А. Влияние сниженной резистентности организма на состояние тканей полости рта в эксперименте / Е.А. Демьяненко // Современная стоматология. – 2004. – № 4. – С. 63–65.
17. Окушко, В. Р. Связь гиперпиридоксина с атрофией альвеолярного отростка и нарушением минерального обмена в эксперименте / В.Р. Окушко // Стоматология. – 1963. – № 3. – С. 19–23.
18. Роль локальных стресс-лимитирующих систем миокарда в протекторном кардиальном эффекте малых доз тиреоидных гормонов при иммобилизационном стрессе / И.В. Городецкая [и др.] // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 1. – С. 62–67.
19. Long-term thyroid hormone administration reshapes left ventricular chamber and improves cardiac function after myocardial infarction in rats / C. Pantos [et al.] // Basic Res. Cardiol. – 2008. – Vol. 103, N 4. – P. 308–318.
20. Божко, А.П. Ограничение стрессорной активации перекисного окисления липидов малыми дозами тиреоидных гормонов / А.П. Божко, И.В. Городецкая, А.П. Солодков // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1998. – Т. 125, № 2. – С. 80–83.
21. Владимиров, Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. – Москва: Медицина, 1972. – 252 с.
22. Воскресенский, О.Н. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе пародонтита / О.Н. Воскресенский, Е.Л.Ткаченко // Стоматология. – 1991. – № 4. – С. 5–10.
23. Городецкая, И.В. Уменьшение тиреоидными гормонами интенсивности общего адаптационного синдрома при антагонистических стрессах / И.В. Городецкая // Здравоохранение. – 2000. – № 7. – С. 25–28.
24. Сукманский, О.И. К вопросу о нервнотрофических процессах в полости рта: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.21 / О.И. Сукманский; Моск. стом. ин-т. – М., 1985. – 41 с.
25. Городецкая, И.В. Влияние малых доз тиреоидных гормонов на активность протеиназ при иммобилизационном стрессе / И.В. Городецкая, Н.И. Кирпиченко, О.И. Кирпиченко // Вопр. мед. химии. – 2000. – Т. 46. – Вып.5. – С. 519–520.
26. Рендаков, Н.Л. Активность катепсина D в печени песцов при экспериментальном изменении тиреоидного статуса / Н.Л. Рендаков, Н.Н. Тютюнник //

- [Электронный ресурс]. – 2009. – Режим доступа: <http://www.infran.ru/meetings/ABSTRACTS-Adaptation2007.doc>. – Дата доступа: 08.06.2009.
27. Хоменко, Л.А. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в патогенезе, диагностике и лечении пародонтоза: автореф. дис. ... д-ра мед.наук: 14.00.21 // Л.А.Хоменко; Моск. стом. ин-т. – М., 1980. – 44 с.
28. Experimental hyperthyroidism increases expression of parathyroid hormone-related peptide and type-1 parathyroid hormone receptor in rat ventricular myocardium of the Langendorff ischaemia–reperfusion model / A. Halapas [et al.] // Experimental Physiology. – 2007. – Vol. 93, N 2. – P. 237 - 246.
29. Integrative study of hypothalamus-pituitary-thyroid-immune system interaction: thyroid hormone-mediated modulation of lymphocyte activity through the protein kinase C signaling pathway / A. J. Klecha [et al.] // J Endocrinol. – 2006. – Vol. 189, N1. – С. 45 - 55.
30. Логинова, Н.К. Сосудистая реакция в пародонте при функциональных нагрузках / Н.К. Логинова, Р.И. Михайлова // Стоматология. – 1977. – Т. 56, № 6. – С. 13 – 16.
31. Машенко, И.С. Показатели иммунологической активности у больных пародонтозом и её коррекция / И.С. Машенко // Стоматология. – 1981. – № 4. – С. 23 – 25.

Поступила 02.12.2009 г.
Принята в печать 04.03.2010 г.

ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ СИРЕНИ IN VIVO И В КУЛЬТУРЕ IN VITRO

ЛЮБАКОВСКАЯ Л.А., ЯКОВЛЕВА О.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Качественный состав веществ фенольной природы в листьях и цветках дикорастущей сирени, сирени культивируемых сортов «Радж Капур», «Лунный Свет», «М.Шолохов», «Красавица Москвы», «Партизанка» представлен кумаринами, дубильными веществами, флавоноидами, фенолкарбоновыми кислотами. По данным ВЭЖХ, спектр фенольных соединений экстракта листьев нативного растения и каллусной культуры листового происхождения сорта «М.Шолохов» представлен рутином и бензойной кислотой (листья), актеозидом, кофейной кислотой и сирингином (каллус листового происхождения). УФ-спектры экстрактов каллуса сирени листового, стеблевого, цветкового происхождения сорта «М.Шолохов» схожи.

Ключевые слова: сирень, фенольные соединения, каллус.

Abstract. Qualitative composition of the substances of phenol nature in the leaves and flowers of wild lilac, lilac of the cultivated kinds: «Radj Capur», «Lunny Svet», «M. Sholokhov», «Krasavitsa Moskvu» and «Partisanka» is represented by coumarins, tannins, flavonoids, phenolcarbonated acids. According to the HPLC data the spectrum of phenol compounds of the leaves extract in the naturally rowing plant and callus culture of leaf origin of the kind «M. Sholokhov» is represented by: rutin and benzoic acid (leaves), acteosid, coffeic acid and syringine (callus of leaf origin). Extracts spectra of the lilac callus of the leaf, stem and flower origin of the kind «M. Sholokhov» are identical.

Биологически активные вещества определяют фармакологические свойства лекарственных растений, что позволяет использовать их в качестве сырьевого источника для фармакологической промышленности. Однако большая часть растений не введена в статус лекарственных. Расширение спектра растений, используемых как источник лекарственного растительного сырья, является актуальной задачей. Особое место среди биологически активных соединений занимают фенольные соединения. Они представляют собой группу разнообразных химических соединений (флавоноиды, фенольные кислоты,

антоцианы, катехины, дубильные вещества и др.), обеспечивающих широкий спектр фармакологического действия. Сирень является популярным декоративным растением, кроме того, кора, листья, цветки издавна используются в народной медицине в качестве противовоспалительного, антисептического, жаропонижающего, обезболивающего средства. Кора используется в официальной медицине в Российской Федерации для получения государственного стандартного образца сирингина (элеутерозида В), используемого при оценке качества лекарственных препаратов из элеутерококка колючего, настойка и сироп сирени предложены в качестве тонизирующих и иммуномодулирующих средств [1]. Однако использование данного вида сырья приводит

к повреждению растения и снижению эксплуатационных запасов сырья. Поэтому актуальным является использование других частей растения (цветков и листьев). Существует определённая сложность в создании культурных плантаций для заготовки сырья, поэтому перспективным направлением является использование альтернативного источника растительного сырья – культуры клеток растений.

Цель исследования – изучить спектр веществ фенольной природы в листьях и цветках интактного растения и каллусной культуре сирени (*Syringa vulgaris* (L.)) различного происхождения для рекомендации использования ее в качестве альтернативного источника фенольных соединений сирени.

Методы

Объектами исследования явились цветки и листья интактного растения дикорастущей сирени (*Syringa vulgaris* L.), культивируемых сортов «Радж Капур», «Партизанка», «Красавица Москвы», «Лунный Свет», «М.Шолохов» и каллусная культура сирени листового, цветкового и стеблевого происхождения сорта «М.Шолохов».

Цветки и листья растений сирени собирали в сухую погоду, в мае, во время цветения, сушили в хорошо проветриваемом помещении при постоянном доступе воздуха. Культуру каллусной ткани выращивали на полутвёрдой агаризованной среде Мурасиге и Скуга (MS), pH среды 5,6-5,8 в культуральных помещениях при искусственном освещении люминесцентными лампами ЛБ-40 (освещенность 3000 лк) при 12 – часовой смене светового и темного периодов, при $26 \pm 1^\circ\text{C}$, влажности 70% [2]. Сырую биомассу каллусной культуры подвергали лиофильной сушке на

установке «Иней 3-2 №11192» при температуре -40°C и давлении 0,2 атмосфер до постоянного веса каллуса.

Обнаружение веществ фенольной природы проводили с использованием качественных реакций [3]. Фенольные соединения извлекали горячим 96% этиловым спиртом. Содержание суммы фенольных соединений определяли спектрофотометрически после реакции с реактивом Folin-Ciocalteu (поглощение при 720 нм) [4]. Калибровочный график строили по галловой кислоте.

Спектр фенольных соединений в листьях и цветках интактного растения и каллусной культуры листового происхождения сирени изучали методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе фирмы «Agilent HP 1100», в комплекте с системой подачи и дегазации на четыре растворителя G 1311 A, диодно-матричным детектором G1315B, термостатом колонок 1316 A, устройством для автоматического ввода образцов G 1313A при длине волны 280-320 нм [5]. Хроматографирование проводили обращеннофазовым методом, в качестве неподвижной фазы использовали колонку «Zorbax Eclipse XDS C-18», 150x4,6 мм, зернение 5 мкм. Подвижная фаза – уксусная кислота: метанол (градиентное элюирование): фаза А – вода: уксусная кислота 97 : 3 (об/об), фаза В – метанол. Условия хроматографирования представлены в таблице 1.

Скорость подачи элюента 0,9-1,0 мл/мин. Время уравнивания системы 20 мин. перед каждым вводом. Разделение проводили при температуре 20°C . Обработка хроматограмм выполнена с использованием программы «Agilent ChemStation for LC 3D».

Подготовку экстракта для исследования проводили следующим образом: листья, цвет-

Таблица 1

Условия хроматографирования

Время (мин.)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)	Скорость подвижной фазы мл/мин.
0 – 10	100 - 90	0 - 10	0,9 - 1,0
10 - 40	90 - 30	10 - 70	1,0
40 - 44	30 - 100	70 - 0	1,0 - 0,9
44 - 47	100	0	0,9

ки нативного растения и каллус листового происхождения сирени экстрагировали в соотношении 1:60 горячим 96% этиловым спиртом, фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм. Параллельно готовили 0,01% растворы сравнения рутина, актеозида, бензойной и кофейной кислот. Идентификацию фенольных соединений проводили путем сравнения времен удерживания и спектров поглощения веществ в извлечениях со стандартами.

Идентификацию сирингина в каллусе сирени сорта «М.Шолохов» листового происхождения проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы «GILSTON», модель 305, ФРАНЦИЯ; инжектор ручной, модель RHEODYNE 7125 USA с последующей компьютерной обработкой результатов исследования с помощью программы Мультихром для «Windows» [6]. Условия хроматографирования: колонка Alphabond C – 18 125, 300 x 3,9 мкм; подвижная фаза – ацетонитрил – вода – кислота уксусная в соотношении 85:15:0,5; скорость подачи элюента 1 см³/мин; длина волны детектирования – 266 нм. Испытуемый раствор: 5,0 г сухого каллуса сирени листового происхождения сорта «М.Шолохов» помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 10 мл спирта этилового 70%, перемешивали до растворения, доводили объем раствора тем же растворителем до метки и снова перемешивали. Раствор фильтровали через бумажный фильтр, этиловый спирт отгоняли на ротаторном испарителе под вакуумом. К сухому остатку в колбе прибавляли 10 мл воды и 10 мл четырёххлористого углерода. Содержимое колбы тщательно перемешивали, слой четырёххлористого углерода отделяли, водный слой 3 раза промывали по 10 мл четырёххлористым углеродом. Водную фазу объединяли. В колбу для отгона к водной фазе прибавляли 20 мл смеси хлороформ – 96% этанол в соотношении 5:1, оставляли на 10 минут, а затем встряхивали на механическом роторе в течение 5 минут. Нижний слой отделяли и фильтровали через фильтр с 2,0 г натрия сульфата безводного в мерную колбу вместимостью 100 мл.

Извлечение повторяли 4 раза по 15,15,10,10 мл смесью хлороформ: 96% эти-

ловый спирт 5:1, собирая извлечения в ту же мерную колбу. Объем раствора в колбе доводили до метки той же смесью. В хроматограф вводили 20 мкл испытуемого раствора и хроматографировали в вышеприведенных условиях, получая не менее 3 хроматограмм.

Параллельно проводили опыт с раствором государственного стандартного образца (ГСО) сирингина: точную навеску 0,010 г сирингина помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл спирта этилового 70%, перемешивали до растворения и доводили тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещали 10 мл и доводили спиртом этиловым 96% до метки. ГСО сирингин (20 мкл) хроматографировали, как описано выше, определяли время выхода и идентифицировали его пик на хроматограмме испытуемого раствора.

Экстракты для изучения УФ-спектров каллуса сирени листового, стеблевого и цветкового происхождения готовили следующим образом: образцы экстрагировали метиловым спиртом в соотношении 1:60 в течение 30 минут и анализировали на СФ-26.

Результаты и обсуждение

При анализе качественного состава фенольных соединений листьев и цветков дикорастущей сирени, сирени культивируемых сортов «Радж Капур», «Лунный Свет», «М. Шолохов», «Красавица Москвы», «Партизанка» было установлено, что основную группу составляют фенольные соединения: кумарины, дубильные вещества, флавоноиды. Наличие кумаринов подтверждено реакцией с диазореактивом (диазотированным п-нитроанилином) в результате которой наблюдали вишнево-красное окрашивание. При проведении качественной реакции на дубильные вещества наблюдали помутнение раствора, исчезающее при добавлении избытка желатина, что указывает на наличие дубильных веществ. Наличие флавоноидов подтверждено цианидиновой пробой – розово-красное окрашивание, реакцией с раствором едкой щелочи – желтое окрашивание, реакцией комплексообразования с хлоридом алюминия – желтое окрашивание, флюоресци-

рующее в ультрафиолетовом свете, реакцией осаждения раствором основного ацетата свинца – желто-оранжевый осадок.

При анализе суммы фенольных соединений листьев и цветков интактного растения изучаемых сортов было установлено, что в сорте «М.Шолохов» содержание суммы фенольных соединений было наибольшим (рисунок 1).

Таким образом, было установлено, что по качественному составу и по содержанию суммы фенольных соединений сорт «М.Шолохов» наиболее перспективный для дальнейшего изучения.

Методом ВЭЖХ в экстракте листьев сирени сорта «М.Шолохов» были обнаружены рутин и бензойная кислота. Время удержива-

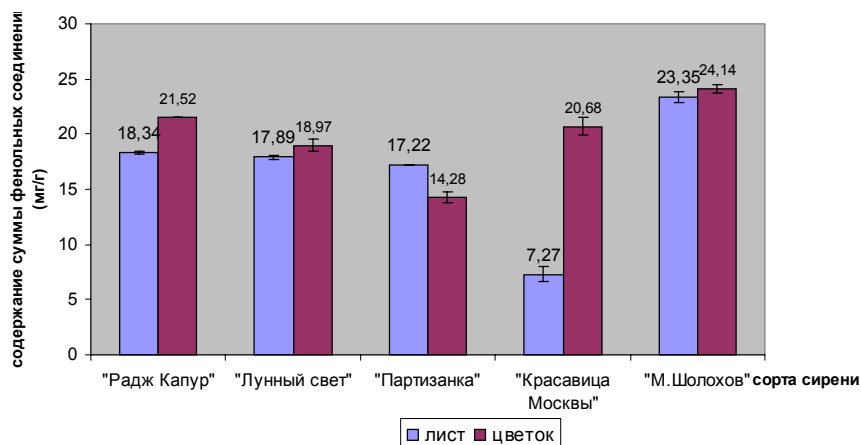


Рис. 1. Содержание суммы фенольных соединений в цветках и листьях сирени.

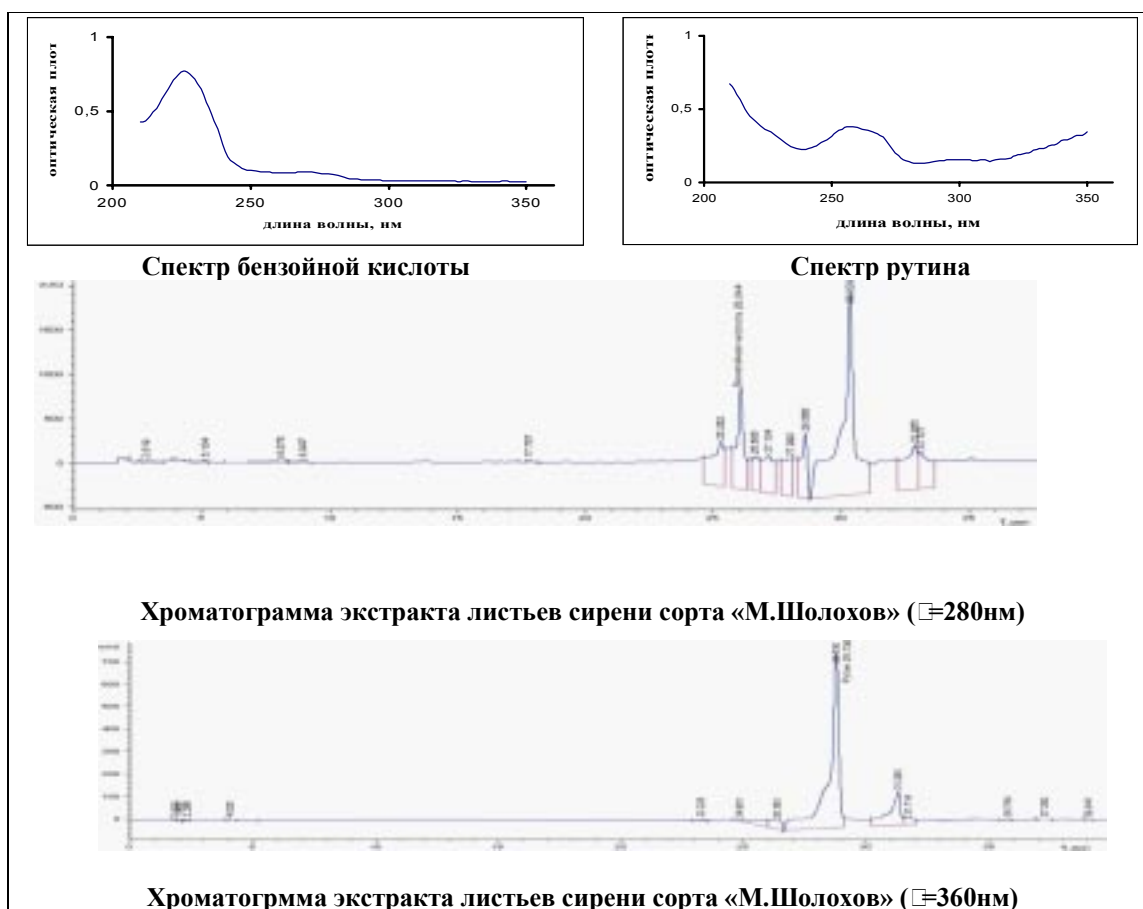


Рис.2. Хроматограмма экстракта листьев сирени сорта «М.Шолохов».

Таблица 2

ВЭЖХ экстракта листьев сирени сорта «М.Шолохов»

Наименование	Время удерживания, мин.	Максимумы поглощения в УФ спектре, нм
Рутин	29,7	226, 256, 356
Бензойная кислота	26,0	224, 236, 278

ния и максимумы поглощения в УФ-спектре совпадали с таковыми стандартных образцов (рисунок 2, таблица 2).

С целью определения альтернативного источника содержания суммы фенольных соединений в дальнейшем нами изучалась каллусная культура сирени сорта «М.Шолохов» листового, стеблевого, цветкового происхождения.

Спектры поглощения в УФ-свете экстрактов каллуса сирени листового, стеблевого, цветкового происхождения сорта «М.Шолохов» схожи (рисунок 3).

Исходя из того, что листья сирени сорта «М.Шолохов» характеризовались наибольшим содержанием суммы фенольных соединений и на основе анализа УФ-спектра каллусной

культуры различного происхождения нами в дальнейшем была исследована каллусная культура сирени листового происхождения. Методом ВЭЖХ в экстракте каллуса листового происхождения сирени сорта «М.Шолохов» обнаружены актеозид, кофейная кислота и сирингин (рисунок 4, таблица 3).

Закключение

Качественный состав фенольных соединений в листьях и цветках дикорастущей сирени, сирени культивируемых сортов «Радж Капур», «Лунный Свет», «М.Шолохов», «Красавица Москвы», «Партизанка» представлен кумаринами, дубильными веществами, флавоноидами, фенолкарбоновыми кислотами. Ме-

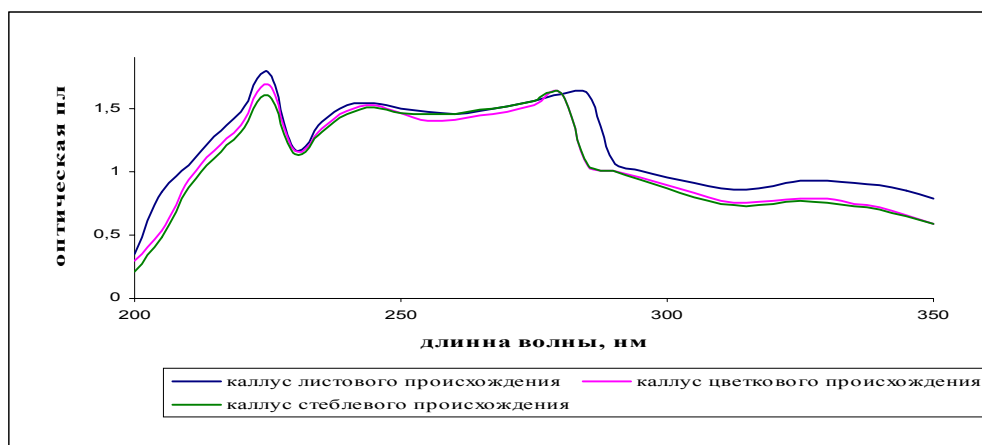


Рис.3. Спектры экстрактов каллуса сирени листового, стеблевого, цветкового происхождения сорта «М.Шолохов».

Таблица 3

ВЭЖХ экстракта каллуса листового происхождения сирени сорта «М. Шолохов»

Наименование	Время удерживания, мин.	Максимумы поглощения в УФ-спектре, нм
Актеозид	29,0	288, 328
Кофейная кислота	16,7	242, 296, 324
Сирингин	12,04	221, 265

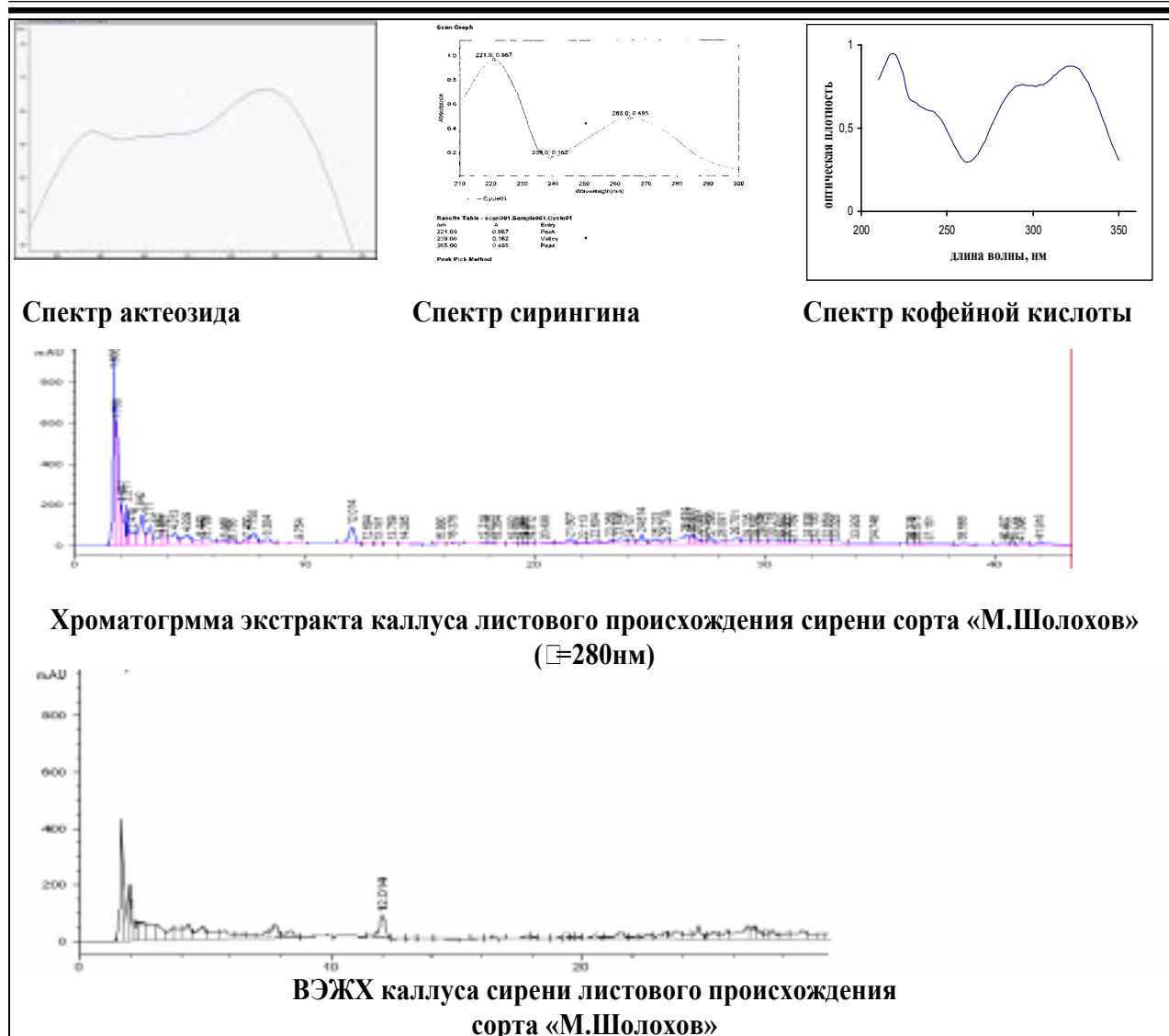


Рис.4. Хроматограмма экстракта каллуса листового происхождения сирени сорта «М.Шолохов».

тодом ВЭЖХ установлено, что в листьях нативного растения сирени сорта «М. Шолохов» присутствуют рутин и бензойная кислота, в каллусной культуре листового происхождения – актеозид, кофейная кислота, синигин. УФ-спектры экстрактов каллуса сирени листового, стеблевого, цветкового происхождения сорта «М.Шолохов» схожи.

Литература

1. Исследования по созданию иммуномодулирующего средства на основе коры сирени обыкновенной / В. А. Куркин [и др.] // Актуальные проблемы современной химии: тезисы междунар. конф., 2000. – С. 35-36.
2. Особенности роста и накопления ФС в каллусе сирени при различном уровне минерального питания и освещения / Л. А. Любаковская [и др.] // Вестник ВГМУ. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 156-161.
3. Коноплева, М. М. Фармакогнозия: природные биологически активные вещества / М. М. Коноплева. – Витебск: ВГМУ, 2002. – С. 119-147.
4. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu Reagent / R. E. Wrolstad [et al.] // Methods in Enzymology. – 1999. – Vol. 299. – P. 152-178.
5. Chen, H. Separation and determination of flavonoids and other phenolic compounds in cranberry juice by high-performance liquid chromatography / H. Chen, Y. Zuo, Y. Deng // Journal of Chromatography A. – 2001. – Vol. 913. – P. 387-394.
6. Руководство по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище: Р4.1.1672-03. – Москва: Минздрав России, 2004.

Поступила 04.01.2010 г.

Принята в печать 04.03.2010 г.

© ЯКОВЛЕВА О.А., ЛЮБАКОВСКАЯ Л.А., 2010

АНТИМИКРОБНАЯ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ СИРЕНИ СОРТА «М.ШОЛОХОВ» IN VIVO И В КУЛЬТУРЕ IN VITRO

ЯКОВЛЕВА О.А., ЛЮБАКОВСКАЯ Л.А.

У О «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Исследована антимикробная активность отвара и спиртового извлечения листьев, цветков интактного растения и каллуса листового, цветкового происхождения сирени сорта «М.Шолохов» и антиоксидантная активность экстрактов этих объектов. Отвары листьев, цветков интактного растения и каллуса листового и цветкового происхождения сирени противомикробного действия по отношению к *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* не проявляют. Антимикробной активностью по отношению к грамположительным микроорганизмам - *Staphylococcus aureus* обладают экстракты листьев, цветков интактного растения и каллусной культуры листового происхождения сирени. Степень ингибирования свободных катионных радикалов экстрактами из сирени составляет: $37,01 \pm 0,85\%$ (листья), $18,20 \pm 1,25\%$ (цветки), $17,72 \pm 0,45\%$ (каллус листового происхождения), $4,15 \pm 0,27\%$ (каллус цветкового происхождения).

Ключевые слова: сирень, каллус; антимикробная, антиоксидантная активность.

Abstract. Antimicrobial activity of the decoction and alcoholic extract of the leaves, flowers of the intact plant and callus of the leaf and flower origin of the lilac kind «M. Sholokhov» and antioxidant activity of the extracts of these objects have been investigated. Decoctions of the leaves, flowers of the intact plant and callus of the leaf and flower origin of the lilac don't show antimicrobial action in relation to *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. Extracts of the leaves, flowers of the intact plant and callus culture of leaf origin of the lilac have antimicrobial activity in relation to gram-positive microorganisms - *Staphylococcus aureus*. The degree of inhibiting free cation radicals by the extracts from the lilac makes up: $37,01 \pm 0,85\%$ (leaves), $18,20 \pm 1,25\%$ (flowers), $17,72 \pm 0,45\%$ (callus of leaf origin), $4,15 \pm 0,27\%$ (callus of flower origin).

Высшие растения являются потенциальным источником природных антиоксидантов, защищающих организм от стресса, нейтрализуя свободные радикалы. Образование свободных радикалов и активных форм кислорода происходит в ходе обмена веществ или других активных процессов, приводя биологическую систему к возникновению окислительного стресса [1]. Антиоксиданты – вещества, присутствующие в растениях в низких концентрациях и предотвращающие окисление различных субстратов [2].

В настоящее время большинство антиоксидантов производятся путём искусственного синтеза. Основным недостатком синтетических антиоксидантов является возникновение побочных эффектов при использовании in vivo [3]. В большинстве случаев антиоксидантами являются вторичные метаболиты растений: каротиноиды, флавоноиды, коричневые кислоты, бензойная кислота, фолиевая кислота, аскорбиновая кислота, токоферолы. Среди вторичных метаболитов наибольшую группу веществ, обладающих антиоксидантными свойствами, представляют фенольные соединения [4]. В листьях, цветках интактного растения и в каллусной культуре листово-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, д. 22, кв. 72. – Яковлева О.А.

го, цветкового происхождения сирени сорта «М.Шолохов» присутствуют: флавоноиды (рутин, астрагалин, кемферол-3 рамноглюкозид), фенольные кислоты (кофейная, феруловая, ванилиновая гидроксикофейная, пара-гидроксифенилуксусная, пара-гидроксibenзойная, пара-кумаровая, о-гидроксикоричная кислота), простые фенолы (тиразол, резорцин), фенилпропаноиды (сирингин, актеозид) [5, 6, 7]. Следовательно, характеризуясь разнообразным спектром фенольных соединений, листья, цветки и каллусная культура сирени могут являться одним из источников антиоксидантов. Кроме того, известно, что ряд флавоноидов обладает антимикробным действием [8]. Тем не менее, данные об антиоксидантных и антимикробных свойствах листьев и цветков интактного растения сирени ограничены, а каллусная культура не изучена.

Цель исследования – изучить антимикробную активность отвара и спиртового извлечения листьев, цветков интактного растения и каллуса листового, цветкового происхождения сирени сорта «М.Шолохов» и антиоксидантную активность экстрактов этих объектов.

Методы

Объектами исследования явились цветки, листья интактного растения и каллусная культура листового, цветкового происхождения сирени (*Syringa vulgaris* (L.)) сорта «М.Шолохов». Цветки и листья сирени собирали в сухую погоду, в мае, во время цветения, сушили в хорошо проветриваемом помещении, при постоянном доступе воздуха. Культуру каллусной ткани выращивали на полутвёрдой агаризованной среде Мурасиге и Скуга (MS), pH среды 5,6-5,8 в культуральных помещениях при искусственном освещении люминесцентными лампами ЛБ-40 (освещенность 3000 лк) при 12-часовой смене светового и темного периодов, при температуре $26 \pm 1^\circ\text{C}$, влажности 70% [9]. Сырую биомассу каллусной культуры сирени подвергали лиофильной сушке на установке «Иней 3-2 №11192» при температуре -40°C и давлении 0,2 атмосфер до постоянного веса каллуса. Антимикробную активность отвара и спиртового извлечения

листьев, цветков интактного растения и каллуса листового, и цветкового происхождения сирени сорта «М.Шолохов» исследовали на трех типах микроорганизмов: *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) и *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) с использованием метода диффузии в агар [10]. Для исследования применяли чистые культуры микроорганизмов, которые предварительно инкубировали при температуре 37°C в течение 24 часов на скошенном мясопептонном агаре (МПА). Стандартную бактериальную суспензию готовили на стерильном 0,9% растворе натрия хлорида. Для этого бактериологической петлей вносили исследуемую культуру в стерильный флакон со стерильным физраствором и доводили концентрацию микроорганизмов до оптической плотности 10 единиц по стандартам мутности ГИСК, соответствующему 5×10^8 микробных тел/мл. Расплавленный и остуженный до 56°C МПА разливали в чашки Петри. С помощью автоматической пипетки в стерильных условиях в чашки Петри на застывший агар вносили по 1 мл соответствующей взвеси микроорганизмов. Распределяли микроорганизмы стерильным шпателем по всей поверхности агара, инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин. Избыток культуры сливали в дезинфицирующий раствор. На чашке с микроорганизмами делали 5 лунок диаметром 6 мм. В 4 лунки вносили по 20 мкл водного извлечения листьев, цветков, каллуса листового и цветкового происхождения, приготовленного в соответствии с требованиями статьи «Настои и отвары» ГФ СССР XI изд., вып. 2 [11]. В качестве контроля в пятую лунку вносили воду очищенную. Параллельно получали спиртовые извлечения из листьев, цветков, каллуса листового и цветкового происхождения, путем их экстрагирования 96° спиртом этиловым в соотношении 1:60 в течение 30 минут, затем спирт отгоняли досуха, а сухие остатки растворяли в воде очищенной. Пробы инкубировали 24 часа при температуре 37°C . Учет результатов проводили по росту бактерий вокруг лунок с извлечением [12]. Антиоксидантную активность полученных

экстрактов изучали спектрофотометрическим методом с использованием реактива DPPH (2,2 – дифенил – 1 пикрилгидразил $C_{18}H_{12}N_5O_6$) – источника свободных катионных радикалов [13]. Навеску листьев и цветков сирени и лиофильно высушенный до постоянной массы каллус листового и цветкового происхождения экстрагировали 96% этанолом в соотношении 1: 60 на водяной бане с обратным холодильником в течение 40 минут при периодическом перемешивании. Экстракты центрифугировали в течение 5 минут со скоростью 3000 об/мин. К 0,6 мл извлечения добавляли 4,2 мл 0,01% раствора DPPH. Через 30 минут измеряли оптическую плотность при длине волны 517 нм на спектрофотометре СФ-46. В качестве раствора сравнения использовался метанол.

Антиоксидантную активность (А (%)) рассчитывали по формуле:

$$A (\%) = \frac{(A_0 - A_1) \cdot 100\%}{A_0}$$

где A_0 – оптическая плотность раствора DPPH, A_1 – оптическая плотность раствора DPPH, после добавления извлечения.

Фенольные соединения извлекали из лиофильно высушенного сырья горячим 96% этанолом. Содержание суммы фенольных соединений определяли спектрофотометрически после реакции с реактивом Folin- Ciocalteu при 720 нм [14]. Калибровочный график строили по галловой кислоте.

Результаты и обсуждение

При анализе роста микроорганизмов на МПА было установлено, что вокруг лунок с

отварами культур *in vivo* и *in vitro* и в контроле наблюдали рост микроорганизмов, что свидетельствует об отсутствии противомикробного действия отваров по отношению к *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*. Антимикробную активность по отношению к грамположительным микроорганизмам – *Staphylococcus aureus* проявляют спиртовые извлечения листьев, цветков интактного растения сирени сорта «М.Шолохов», а также каллусная культура листового происхождения сирени сорта «МЛШолохов» (таблица 1-4).

Поскольку в основе определения антиоксидантной активности лежит реакция растворённого в метаноле DPPH с образцом антиоксиданта (АН): $DPPH^* + АН > DPPH-H + A^*$, то после добавления к раствору DPPH* извлечения из листьев, цветков сирени, листового и цветкового каллуса сирени сорта «М.Шолохов» происходит связывание антиоксидантов со свободными катионными радикалами DPPH*. В результате реакции происходит восстановление DPPH* антиоксидантом, что проявляется снижением пурпурно-синей окраски DPPH в метаноле. Антиоксидантную активность оценивали по степени восстановления DPPH экстрактами листьев, цветков, каллуса листового, цветкового происхождения сирени, что проявлялось в снижении интенсивности окраски DPPH и уменьшении оптической плотности DPPH в метаноле. Извлечение из листьев нативного растения снижает количество свободных перекисных радикалов на $37,01 \pm 0,85\%$ по сравнению с контролем, что указывает на его высокую степень антиоксидантной активности. Антиоксидантная активность цветков нативного растения в 2 раза ниже, чем у листа. В культуре *in vitro* антиоксидантная активность

Таблица 1

Антимикробное действие листьев сирени

Исследуемый объект	Вид микроорганизма		
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Отвар	Рост колоний	Рост колоний	Рост колоний
Спиртовое извлечение	Рост колоний	Рост колоний	Задержка роста
Контроль	Рост колоний	Рост колоний	Рост колоний

Таблица 2

Антимикробное действие цветков сирени

Исследуемый объект	Вид микроорганизма		
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Отвар	Рост колоний	Рост колоний	Рост колоний
Спиртовое извлечение	Рост колоний	Рост колоний	Задержка роста
Контроль	Рост колоний	Рост колоний	Рост колоний

Таблица 3

Антимикробное действие каллуса сирени цветкового происхождения

Исследуемый объект	Вид микроорганизма		
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Отвар	Рост колоний	Рост колоний	Рост колоний
Спиртовое извлечение	Рост колоний	Рост колоний	Рост колоний
Контроль	Рост колоний	Рост колоний	Рост колоний

Таблица 4

Антимикробное действие каллуса сирени листового происхождения

Исследуемый объект	Вид микроорганизма		
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Отвар	Рост колоний	Рост колоний	Рост колоний
Спиртовое извлечение	Рост колоний	Рост колоний	Задержка роста
Контроль	Рост колоний	Рост колоний	Рост колоний

Таблица 5

Содержание фенольных соединений и степень ингибирования свободных радикалов экстрактами из листьев, цветков, каллуса листового, цветкового происхождения сирени сорта «М.Шолохов»

Объект	Ингибирование свободных радикалов, %	Сумма фенольных соединений, мг/г сухого веса
Листья	37,01±0,85	23,35±0,50
Цветки	18,20±1,25	24,14±0,28
Каллус листового происхождения	17,72±0,45	19,37±0,32
Каллус цветкового происхождения	4,15±0,27	4,86±0,03

каллуса листового происхождения была выше по сравнению с каллусом цветкового происхождения в 4 раза. Доказательством того, что именно фенольные соединения обладают высокой антиоксидантной активностью, является корреляция между содержанием суммы фенольных соединений в соответствующих объектах с их антиоксидантной активностью (таблица 5).

Кроме того, антиоксидантная активность сравнивалась с таковой широко ис-

пользуемого флавоноида – кверцетина. В аналогичных условиях антиоксидантная активность 0,5% спиртового раствора кверцетина составила $26,24 \pm 0,65\%$, что подтверждает высокую антиоксидантную активность исследуемых объектов.

Заключение

Антимикробную активность по отношению к грамположительным микроорганизмам

– *Staphylococcus aureus* проявляют экстракты листьев, цветков интактного растения сирени сорта «М.Шолохов», а также каллусная культура листового происхождения сирени сорта «М.Шолохов». Отвары листьев, цветков интактного растения сирени, а также каллусной культуры сирени листового происхождения противомикробного действия по отношению к грамотрицательным энтеробактериям кишечной группы *Escherichia coli*, к микроорганизмам с мощной, плотно прилегающей слизистой оболочкой *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* не оказывают.

Антиоксидантной активностью обладают цветки и листья нативного растения сирени и каллусная культура сирени листового и цветкового происхождения сорта «М.Шолохов». Нативное растение обладает большей антиоксидантной активностью, чем каллусная культура. В листьях сирени как *in vivo*, так и *in vitro* антиоксидантная активность выше, чем в цветках.

Литература

1. Исследования по созданию иммуномодулирующего средства на основе коры сирени обыкновенной / В. А. Куркин [и др.] // Актуальные проблемы современной химии: тезисы междунар. конф., 2000. – С. 35-36.
2. Особенности роста и накопления ФС в каллусе сирени при различном уровне минерального питания и освещения / Л. А. Любаковская [и др.] // Вестник ВГМУ. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 156-161.
3. Коноплева, М. М. Фармакогнозия: природные биологически активные вещества / М. М. Коноплева. – Витебск: ВГМУ, 2002. – С. 119-147.
4. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu Reagent / R. E. Wrolstad [et al.] // Methods in Enzymology. – 1999. – Vol. 299. – P. 152-178.
5. Chen, H. Separation and determination of flavonoids and other phenolic compounds in cranberry juice by high-performance liquid chromatography / H. Chen, Y. Zuo, Y. Deng // Journal of Chromatography A. – 2001. – Vol. 913. – P. 387-394.
6. Руководство по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище: Р4.1.1672-03. – Москва: Минздрав России, 2004.

Поступила 04.01.2010 г.
Принята в печать 04.03.2010 г.

© ДОНИСЕВИЧ А.А., 2010

ДИНАМИКА ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ МИНСКОЙ ОБЛАСТИ

ДОНИСЕВИЧ А.А.

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Резюме. Представлена характеристика состояния здоровья жителей Минской области за период 1998-2007 гг. Применены медико-статистический и аналитический методы исследования. Определены тенденции демографических показателей, уровней и структуры заболеваемости и инвалидности населения. Отмечено, что за прошедшие годы демографическая ситуация существенно не ухудшилась, при этом зарегистрирован рост общей и первичной заболеваемости и значительное снижение показателей первичного выхода на инвалидность среди взрослого и детского населения.

Ключевые слова: демографические показатели, заболеваемость, инвалидность.

Abstract. The characteristic of health status of the inhabitants of Minsk region over the period 1998-2007 is presented in this article. Medicostatistical and analytical methods of research have been applied. Tendencies of demographic parameters, levels and structure of morbidity and disability of the population have been determined. It has been noted, that during the past years the demographic situation has not worsened essentially, growth of the general and primary morbidity and significant reduction in the indices of primary disability among the adult and children population being registered.

Современную медико-демографическую ситуацию в Республике Беларусь необходимо расценивать как результат социально-экономических процессов, происходивших в 70-80-е годы и сложившихся в 90-е годы прошлого века. Снижение рождаемости и рост смертности привели к падению показателей воспроизводства и уменьшению численности населения [1, 2]. Аналогичная ситуация зарегистрирована и в Минской области, где отмечены депопуляция населения, низкий уровень рождаемости, высокий уровень смертности и регрессивный тип возрастного состава населения.

Методы

С целью оценки состояния здоровья населения, проживающего в Минской области,

Адрес для корреспонденции г. Минск, ул. П.Бровки, д.3/2, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», тел. 8 029 1437771, e-mail: Donisevich_Alla@mail.ru. – Донисевич А.А.

выполнен анализ показателей заболеваемости и инвалидности, демографической ситуации с помощью медико-статистического и аналитического методов исследования.

Результаты и их обсуждение

Численность населения Минской области за последние 10 лет имела тенденцию к ежегодному уменьшению, преимущественно за счет естественных потерь. На начало 1998 года на территории Минской области проживали 1 566 314 человек постоянного населения, из них 816 051 жителей (52,1%) – в городской местности и 750 263 человека (47,9%) – в сельской местности [3]. К 01.01.2007 г. абсолютная численность населения области сократилась на 99 551 человек и составила 1 466 763 жителей (рис. 1) [4]. За последние 10 лет население Минской области уменьшилось на 6,4%, число городских жителей сократилось на 14 398 человек (1,8%), а сельских – на 85 153 (11,4%) [5, 6].

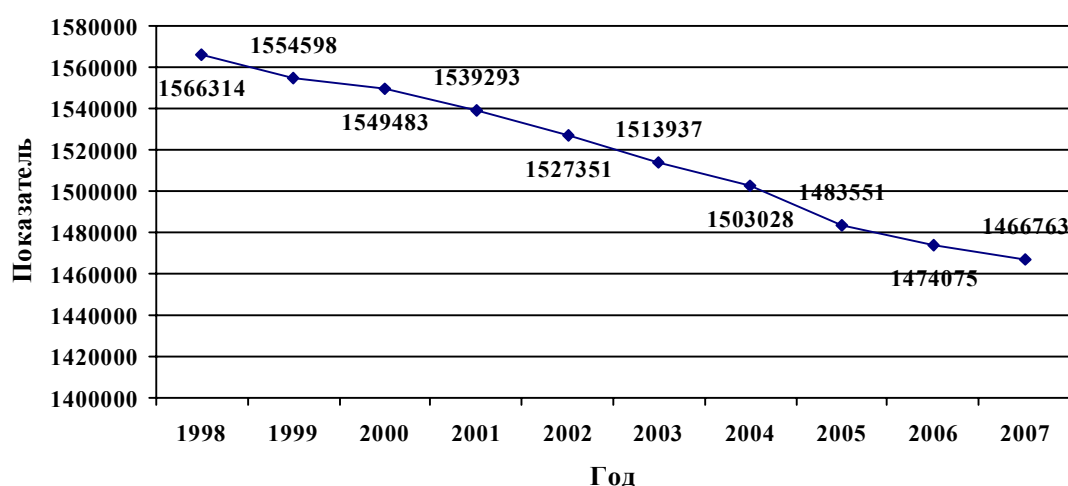


Рис. 1. Динамика численности населения Минской области.
(1998-2007гг., на начало года, тыс. чел.).

В 90-е гг. прошлого столетия и в начале текущего десятилетия в возрастной структуре населения происходило сокращение численности и доли лиц дотрудоспособного и старше трудоспособного возраста при одновременном росте численности и доли трудоспособного населения.

За период 1998-2007 года число лиц трудоспособного возраста в Минской области увеличилось на 5,1%, в городской и сельской местности их количество возросло на 6,4% и 3,4% соответственно. За это время доля лиц дотрудоспособного возраста сократилась на 31,8%. Численность лиц дотрудоспособного возраста связана главным образом с показате-

лями рождаемости. Отмечено, что сокращение численности лиц в этой возрастной группе происходило более высокими темпами в сельской местности Минской области и составило 32,4% против 31,4% в городской.

Численность жителей возрастной группы старше трудоспособного возраста уменьшилась на 8,8%. При этом в сельской местности сокращение их численности за 10 лет составило 20,1%. В городской, напротив, произошло увеличение числа лиц старше трудоспособного возраста на 12,5% (таблица 1).

В оценке демографической ситуации важнейшими остаются показатели, отражающие динамику основных составляющих про-

Таблица 1
Возрастная структура населения Минской области (1998-2007гг., на начало года, тыс. чел.)

Год	Все население Минской области	Дотрудоспособное население			Трудоспособное население			Старше трудоспособного возраста		
		все	город	село	все	город	село	все	город	село
1998	1566314	350478	196705	153773	853626	494008	359618	362210	125338	236872
1999	1554598	333115	184694	148421	859422	497009	362413	362061	122802	239259
2000	1549483	321438	177400	144038	865183	505020	360163	360738	125157	235581
2001	1539293	310401	172519	137882	872794	511900	360894	356098	126413	229685
2002	1527351	297701	165753	131948	878274	516422	361852	351376	128447	222929
2003	1513937	283208	158239	124969	884070	520311	363759	346659	130785	215874
2004	1503028	270032	151184	118848	891611	524327	367284	341385	132672	208713
2005	1483551	256455	144354	112101	890101	524761	365340	336995	135549	201446
2006	1474075	246160	138876	107284	895333	526158	369175	332582	137691	194891
2007	1466763	239036	135049	103987	897303	525541	371762	330424	141063	189361

цесса воспроизводства населения – рождаемости и смертности. Устойчивое превышение уровня смертности населения с начала 90-х гг. предопределило процесс депопуляции, который свидетельствует о кризисном развитии демографической ситуации в Минской области и Республике Беларусь в целом.

К числу негативных последствий депопуляции следует отнести не только высокие темпы сокращения численности населения, но и ухудшение его качественных параметров – усиление демографического старения населения, нарастание диспропорций в численном составе поколений, мужчин и женщин, городских и сельских жителей [7].

Основными причинами, обуславливающими процесс депопуляции, стали падение уровня рождаемости и рост уровня смертности. С этим же связано и стремительное сокращение ожидаемой продолжительности жизни населения, которая к 2007 году у мужского населения Минской области составила 62,75, у женщин – 75,04, для сельских жителей эти значения составили 59,96 и 73,43 года соответственно.

Общая схема формирования численного состава и соответственно удельного веса основных возрастных групп населения обусловлена не только характером текущих процессов его воспроизводства, но и динамикой его перераспределения, т.е. перехода из одной возрастной группы в другую за счет ресурсов, накопленных в прежние годы.

При анализе основных показателей воспроизводства населения Минской области установлено, что последние 10 лет характеризовались постепенным повышением показателя рождаемости. Если в 1998 году этот показатель был равен 8,8‰, то в 2007 году его уровень достиг значения 10,6‰ при среднереспубликанском показателе рождаемости 10,7‰ (рис. 2).

Значения показателя естественной убыли населения Минской области имели колебания. Максимально высокой (-8,7 на 1000 населения) регистрировалась естественная убыль населения в 2002. В 2007 году, впервые за последнее десятилетие, отмечены наименьшие значения естественного прироста населения (-5,1 на 1000 населения).

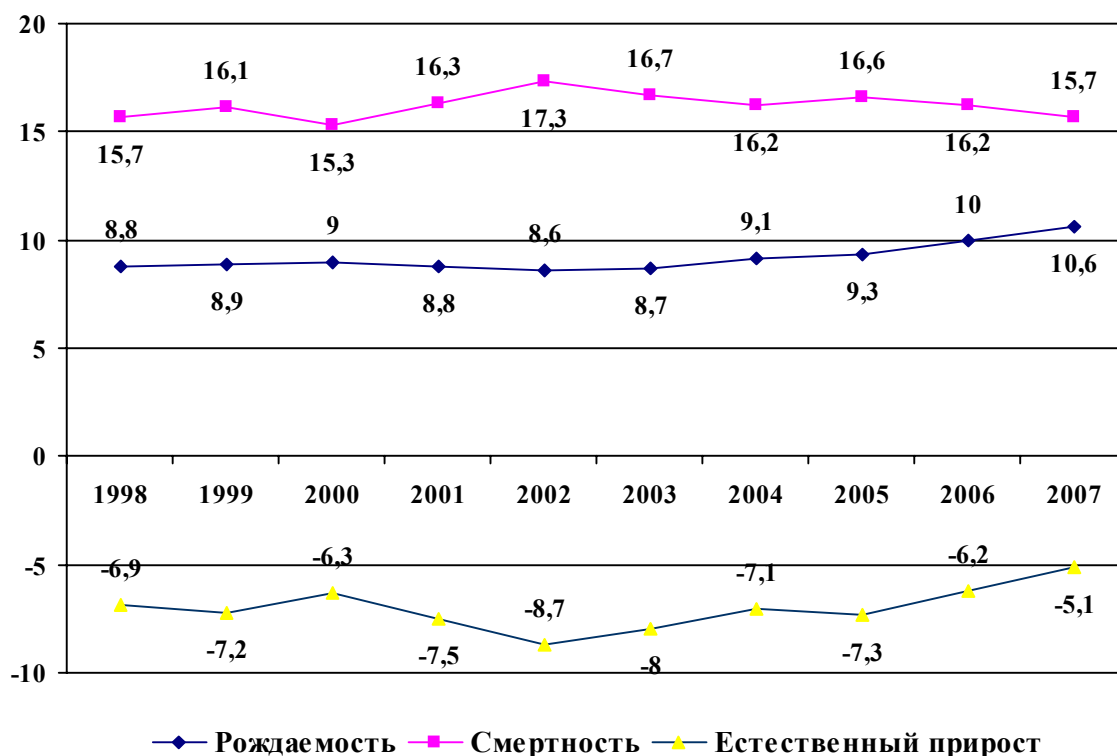


Рис. 2. Динамика показателей естественного движения населения Минской области за 1998-2007 гг. (на 1000 населения).

Таблица 2

**Динамический ряд показателей смертности населения Республики Беларусь
и Минской области (1998-2007 гг.)**

		1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Показатель (1000)	Республика Беларусь	13,5	14,2	13,5	14,1	14,8	14,5	14,3	14,5	14,2	13,7
	Минская область	15,7	16,1	15,3	16,3	17,3	16,7	16,2	16,6	16,2	15,7
Абсолютный прирост	Республика Беларусь	-	+0,7	-0,7	+0,6	+0,7	-0,3	-0,2	+0,2	-0,3	-0,5
	Минская область	-	+0,4	-0,8	+1,0	+1,0	-0,6	-0,5	+0,4	-0,4	-0,5
Темп роста (убыли), %	Республика Беларусь	-	105,2	95,0	104,4	104,9	98,0	98,6	101,4	97,9	96,5
	Минская область	-	102,5	95,0	106,5	106,1	96,5	97,0	102,4	97,5	96,9
Темп прироста (убыли), %	Республика Беларусь	-	+5,2	-4,9	+4,4	+4,9	-2,0	-1,4	+1,4	-2,1	-3,5
	Минская область	-	+2,5	-4,9	+6,5	+6,1	-3,4	-3,0	+2,4	-2,4	-3,0
Показатель наглядности, %	Республика Беларусь	100,0	105,2	100,0	104,4	109,6	107,4	105,9	107,4	105,2	101,5
	Минская область	100,0	102,5	97,4	103,8	110,2	106,3	103,2	105,7	103,2	100,0

Уровни общей смертности населения Минской области за период 1998-2007 года имели незначительные колебания: от 15,7 на 1000 населения в 1998 году, с максимальным подъемом до уровня 17,3 на 1000 в 2002 году и со снижением до прежнего уровня – 15,7 на 1000 населения в 2007 году. В целом показатели смертности населения области на протяжении последнего десятилетия были выше, чем в целом по республике (таблица 2). Общий коэффициент смертности в Республике Беларусь в 2007 году составил 13,7‰, в 1998 г. – 13,5‰.

За десятилетний период времени число умерших сократилось на 1 485 человек, или на 6,4%, и в 2007 было 23 060. В 2007 году доля случаев смерти среди городского населения Минской области имела тенденцию к росту и составила 37,1% против 33,3% в 1998 году. В сельской местности наблюдалась обратная динамика: процент смертей снизился с 66,7% до 62,9%.

В 1998 году в структуре причин общей смертности населения, проживающего в Минской области, на 1-м месте были болезни системы кровообращения (БСК) (49,3%), показа-

тель смертности от БСК составил 775,8 на 100 тыс. населения. При этом для сельского населения показатель смертности по данной нозологической группе заболеваний был в 2 раза больше, чем в городской местности – 1092,4 и 487,7 на 100 тыс. населения соответственно. В Республике Беларусь удельный вес смертности от БСК в структуре причин общей смертности населения был 53%, показатель смертности составил 700,0 на 100 тыс. населения.

Второе место среди причин смертности населения Минской области в 1998 году занимали симптомы, признаки и неточно обозначенные состояния, старость. Удельный вес в структуре причин смертности составил 14,2%, смертность по этому классу была 224,0 на 100 тыс. населения.

Третье место в структуре причин смерти занимали новообразования. В 1998 году их удельный вес в структуре причин смерти населения Минской области составлял 13%, показатель смертности от новообразований – 204,5 на 100 тыс. населения. В Республике Беларусь этот показатель в 1998 году был 193,6 на 100 тыс. населения.

В 2007 году лидирующее место в структуре причин смерти сохранилось за БСК и составило 56,2%, а количество случаев смерти от сердечно-сосудистой патологии за исследуемый промежуток времени увеличилось на 7,6%. Показатель смертности по данному классу заболеваний составил 889,9 на 100 тыс. населения. Основными причинами смерти от болезней системы кровообращения являются, прежде всего, ишемическая болезнь сердца (68,8%) и цереброваскулярные болезни (24,9%). В Республике Беларусь удельный вес смертности от БСК в структуре причин общей смертности населения составил 52,8%, показатель смертности от БСК составил 724,8 на 100 тыс. населения.

Второе ранговое место в структуре причин смерти в 2007 году принадлежало новообразованиям (11,8%), показатель смертности в Минской области по этому классу заболеваний составлял 186,6 на 100 тыс. населения. По Республике Беларусь показатель смертности от новообразований практически не отличался от областного и составил 187,0 на 100 тыс. населения.

Третье место среди причин смертности населения Минской области занимали внешние причины. В 2007 году их удельный вес в структуре причин смерти населения составлял 11,1%, показатель смертности от внешних причин – 175,3 на 100 тыс. населения. В Республике Беларусь этот показатель в 2007 году был 170,0 на 100 тыс. населения.

Наиболее значимы в структуре смертности от внешних причин – самоубийства, транспортные несчастные случаи и отравления алкоголем.

В 2007 году в Минской области частота самоубийств составляла 38,0 на 100 тыс.

населения (21,6% всех умерших от внешних причин).

Травмы, причиненные транспортными средствами, - вторая по значимости причина смерти от класса внешних причин. В 2007 году в Минской области смертность от несчастных случаев, связанных с автотранспортом, составляла 29,0 на 100 тыс. населения (16,5% всех умерших от внешних причин).

В 2007 году в Минской области смертность от отравления алкоголем составила 22,5 на 100 тыс. населения (12,8% в структуре причин смертности от внешних причин).

Следует отметить, что за период времени 1998-2007 гг. для сельского населения процент случаев смерти по основным нозологическим группам был в 2 раза больше, чем в городской местности Минской области.

В 2007 году в структуре причин общей смертности населения трудоспособного возраста, проживающего в Минской области, на 1-м месте были внешние причины (34,2%), на 2-м – болезни системы кровообращения (30%), на 3-м – новообразования (13,7%). Отмечено, что в 2007 году доля случаев смерти среди населения трудоспособного возраста практически не изменилась и составила 24% против 23,4% в 1998 году. Большая часть причин смерти населения трудоспособного возраста, среди которого преобладали лица мужского пола, определялась внешними причинами.

Представляется необходимым изучить динамику интегрального показателя воспроизводства населения – показателя младенческой смертности. В 1998 году в Минской области уровень младенческой смертности был 11,8‰, в 2007 году он снизился на 56% и составил 5,3‰ (таблица 3). В целом изучаемый показатель на протяжении последнего десятилетия

Таблица 3

Динамика уровня младенческой смертности в Минской области и Республике Беларусь (на 1000 родившихся живыми) за 1998-2007 гг.

Год	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Минская область	11,8	12,8	8,9	8,4	7,7	7,9	7,1	6,4	5,5	5,3
Республика Беларусь	11,3	11,4	9,3	9,1	7,8	7,7	6,9	6,4	6,1	5,2

Таблица 4

**Динамический ряд общей заболеваемости населения Минской области
за 1998-2007 гг.**

Год	Показатель (1000)	Абсолютный прирост	Темп роста (убыли), %	Показатель прироста (убыли), %	Показатель наглядности, %
1998	1271,2	-	-	-	100,0
1999	1320,2	+49	103,8	+3,8	103,8
2000	1269,3	-50,9	96,1	-3,8	99,8
2001	1256,0	-13,3	98,9	-1,0	98,8
2002	1247,9	-8,1	99,3	-0,6	98,1
2003	1277,3	+29,4	102,3	+2,3	100,5
2004	1337,7	+60,4	104,7	+4,7	105,2
2005	1394,7	+57	104,3	+4,3	109,7
2006	1408,2	+13,5	100,9	+0,97	110,7
2007	1360,9	-47,3	96,6	-3,3	107,0

тилетия оставался ниже, чем по республике в целом. Основными причинами младенческой смертности являлись заболевания, возникающие в перинатальном периоде (39,5%), и врожденные аномалии (29,6%).

На следующем этапе исследования были проанализированы показатели заболеваемости населения, проживающего в Минской области. В ходе анализа динамики уровня общей заболеваемости населения Минской области за период с 1998 г. по 2007 г. было отмечено, что показатель общей заболеваемости вырос на 7% в 2007 г. и составил 1360,9‰ против 1271,2‰ в 1998 г. (таблица 4). При этом отмечено снижение темпов роста общей заболеваемости детского населения: за 10 лет этот показатель вырос на 5,2%. При этом темпы прироста общей заболеваемости взрослого населения за период с 1998 по 2007 год составили 7,6%. Таким образом, общая заболеваемость среди взрослого населения в 2007 году составила 1216,5‰ против 1124,9‰ в 1998 году, а среди детей – 1993,7‰ против 1890,8‰ в 1998 году.

В 1998 году уровень общей заболеваемости в Республике Беларусь был 1238,8‰. За 10 лет этот показатель вырос на 10,8% и в 2007 году составил 1372,8‰. Показатель общей заболеваемости среди взрослого населения Республики Беларусь вырос на 13% и в 2007 году составил 1227,1‰. Среди детского населения увеличение этого показателя произошло до

1993,9‰ в 2007 году против 1725,9‰ в 1998 году (на 15,5%).

В 2007 году в структуре общей заболеваемости среди взрослого населения Минской области 1-е ранговое место принадлежало болезням органов кровообращения (21,7%), 2-е место – болезням органов дыхания (20%), 3-е – занимали заболевания костно-мышечной системы (9,6%) (рис.3.). С учетом данных обращаемости в учреждения здравоохранения Минской области в структуре общей заболеваемости среди подростков (в возрасте от 15 до 17 лет включительно) 1-е место занимали болезни органов дыхания (49,2%), 2-е – органов пищеварения (7,6%), 3-е – психические расстройства (6,1%). В структуре общей заболеваемости детского населения в возрасте от 0 до 14 лет доминировали болезни органов дыхания (64,2%), значительно уступали им заболевания кожи и подкожной жировой клетчатки (4,6%) и органов пищеварения (4,5%).

Анализ показателей первичной заболеваемости населения, проживающего в Минской области, свидетельствует о том, что за последние годы ее уровень снизился с 780,0‰ в 1998 г. до 757,5‰ в 2007 г., т.е. на 3% (таблица 5). Отмечено уменьшение этого показателя преимущественно среди взрослого населения – 584,3‰ в 1998 г. против 553,1‰ в 2007 г., в то время как уровень первичной заболе-

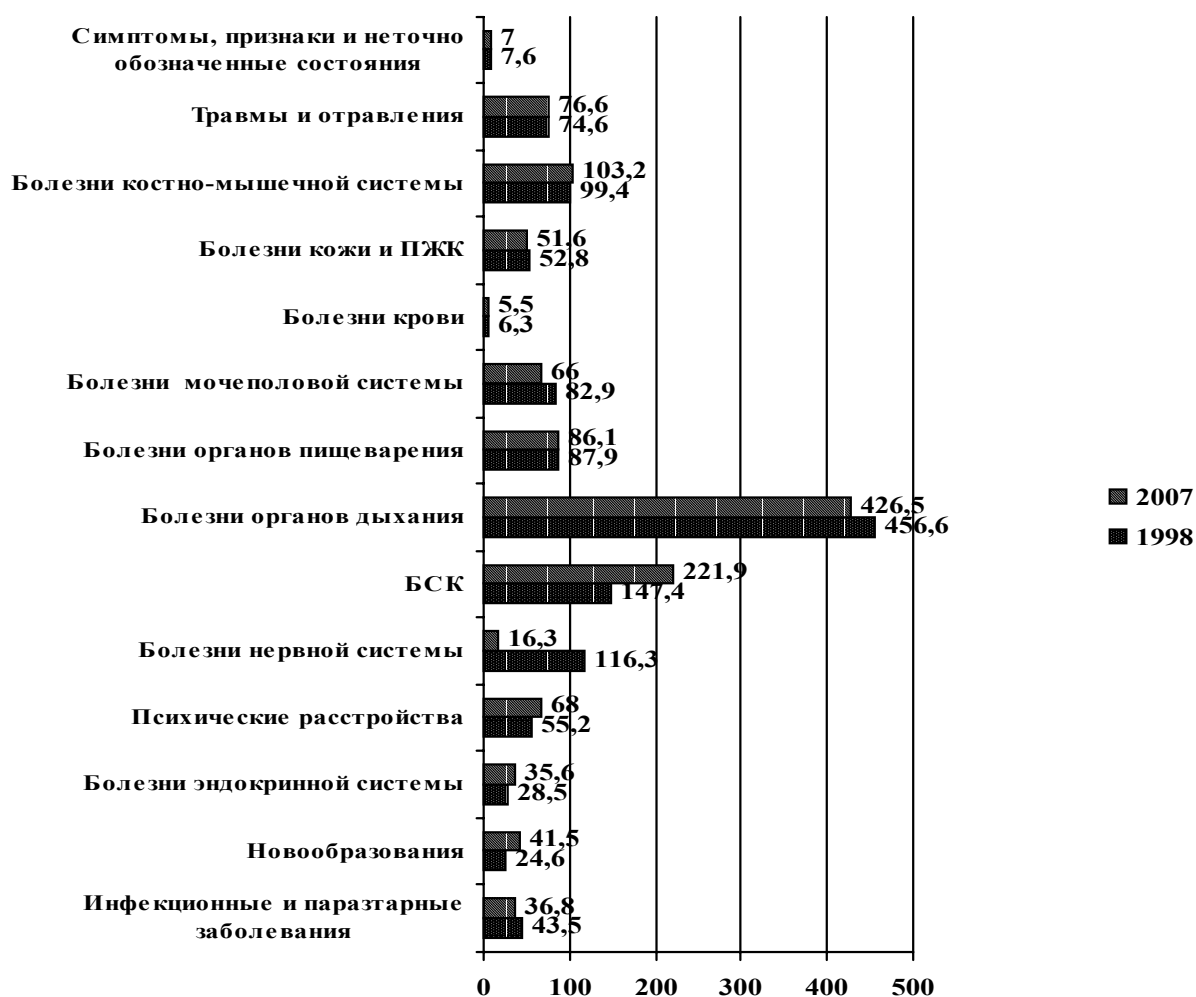


Рис.3. Динамика общей заболеваемости от отдельных классов заболеваний по Минской области в 1998 и 2007 гг. (показатель на 1000 населения).

Таблица 5
Динамический ряд первичной заболеваемости населения Минской области (1998-2007 гг.)

Год	Показатель (1000)	Абсолютный прирост	Темп прироста (убыли), %	Показатель роста (убыли), %	Показатель наглядности, %
1998	780,0	-	-	-	100,0
1999	812,5	+32,5	104,2	+4,2	104,2
2000	751,3	-61,2	92,4	-7,5	96,3
2001	729,9	-21,4	97,1	-2,8	93,5
2002	725,3	-4,6	99,3	-0,6	93,0
2003	739,4	+14,1	101,9	+1,9	94,8
2004	759,4	+20	102,7	+2,7	97,3
2005	793,2	+33,8	104,4	+4,4	101,7
2006	791,9	-1,3	99,8	-0,2	101,5
2007	757,5	-34,4	95,6	-4,3	97,1

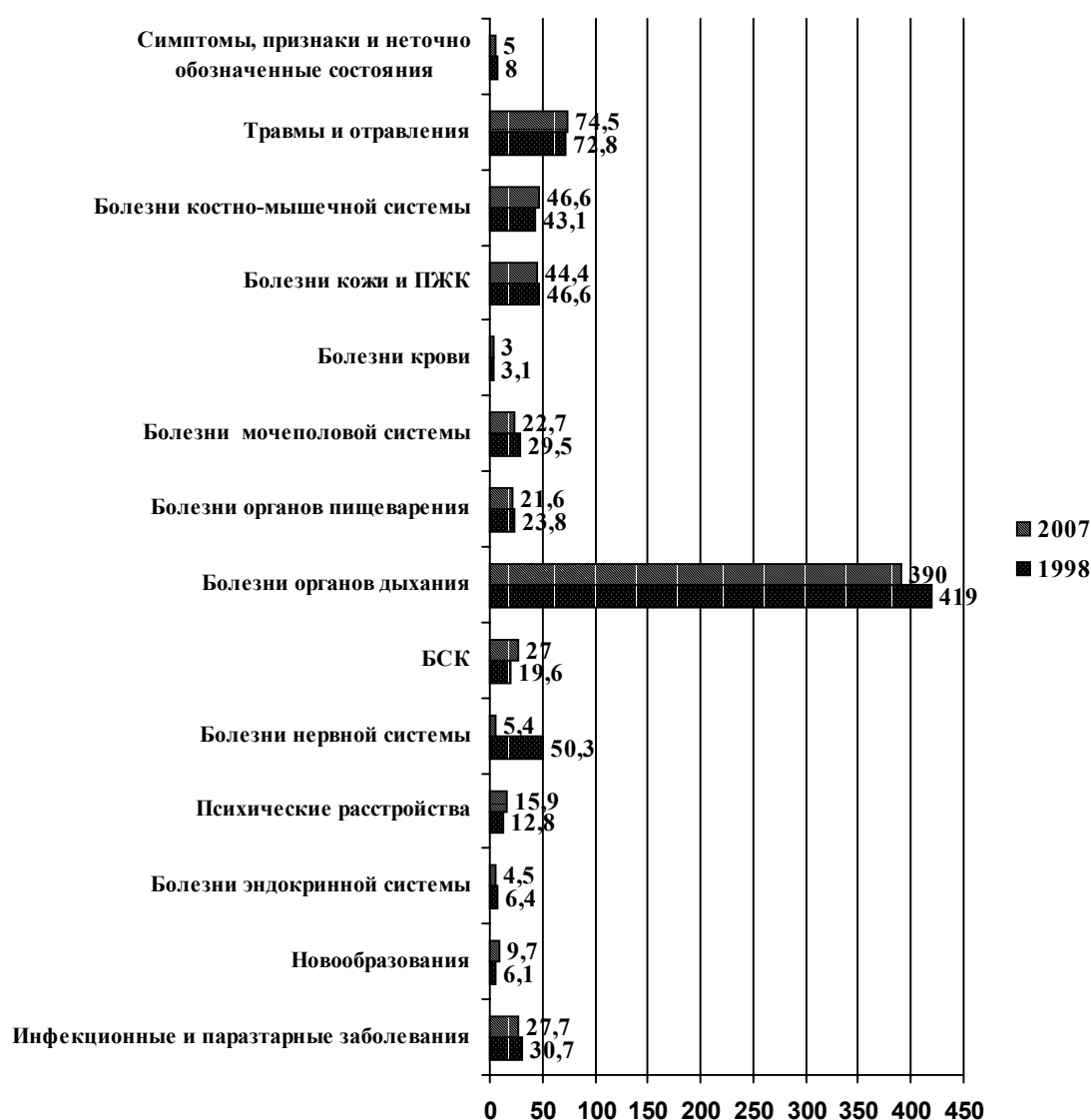


Рис.4. Динамика первичной заболеваемости от отдельных классов заболеваний по Минской области в 1998 и 2007 гг. (показатель на 1000 населения).

ваемости среди детей увеличился на 7,3% и составил 1716,0‰.

В 1998 году показатель первичной заболеваемости в Республике Беларусь был 459,4‰. За 10 лет этот показатель вырос на 68,9% и в 2007 году составил 776,2‰. Этот показатель среди взрослого населения Республики Беларусь вырос на 3,4% и в 2007 году составил 575,2‰. Среди детского населения увеличение уровня первичной заболеваемости произошло на 12,6% – с 1450,4‰ в 1998 году до 1632,9‰ в 2007 году.

При анализе структуры первичной заболеваемости взрослого населения отмечено, что в 2007 году 1-е место занимали болезни

органов дыхания (37,4%), 2-е разделили травмы и отравления (13,4%), 3-е – заболевания костно-мышечной системы (9,6%) (Рис.4.).

В структуре первичной заболеваемости подростков (15-17 лет включительно) в 2007 году 1-е место принадлежало болезням органов дыхания (68%), 2-е – травмам и отравлениям (6,6%), 3-е – болезням кожи и подкожной жировой клетчатки (5,3%).

В 2007 году причинами первичной заболеваемости среди детского населения Минской области в возрасте от 0 до 14 лет стали: болезни органов дыхания (72,8%), заболевания кожи и подкожной жировой клетчатки (4,8%), травмы и отравления (4,1%).

Следует отметить, что ранговые места в структуре причин первичной заболеваемости населения Минской области были идентичны среднереспубликанским показателям.

Кроме демографических показателей и показателей заболеваемости, одним из важных показателей здоровья населения является показатель первичного выхода на инвалидность.

При оценке динамики показателя первичного выхода на инвалидность населения Минской области обращено внимание на то, что за прошедшие 10 лет зарегистрированы его волнообразные колебания с тенденцией к снижению. При этом 1998 и 1999 годы были периодами максимального подъема данного показателя как среди детского, так и взрослого населения (Рис. 5).

В Минской области уровень первичной инвалидности детей в возрасте от 0 до 17 лет за последние годы снизился на 4% и к 2007 году составил 17,20 на 10 000 населения. Абсолютное число детей, впервые признанных

инвалидами, за десятилетний промежуток времени снизилось на 23,6%. В Республике Беларусь показатель первичной инвалидности детей в возрасте от 0 до 17 лет в 2007 году составил 17,08 на 10 000 населения.

В структуре причин первичной детской инвалидности в 2007 году на 1-м месте были врожденные аномалии (28,5%), на 2-м – болезни нервной системы (17,1%), на 3-м – болезни эндокринной системы (10,8%).

В ходе анализа динамики уровня первичной инвалидности взрослого населения Минской области за прошедшие 10 лет было отмечено, что показатель первичной инвалидности снизился на 24% и составил 56,71 против 74,6 на 10 000 населения в 1998 году (Рис. 6.). В Республике Беларусь показатель первичной инвалидности взрослого населения в 2007 году составил 55,60 на 10 000 населения.

В структуре причин первичного установления инвалидности среди взрослого населения 1-е место занимали болезни системы кровообращения (42%), 2-е – новообразования

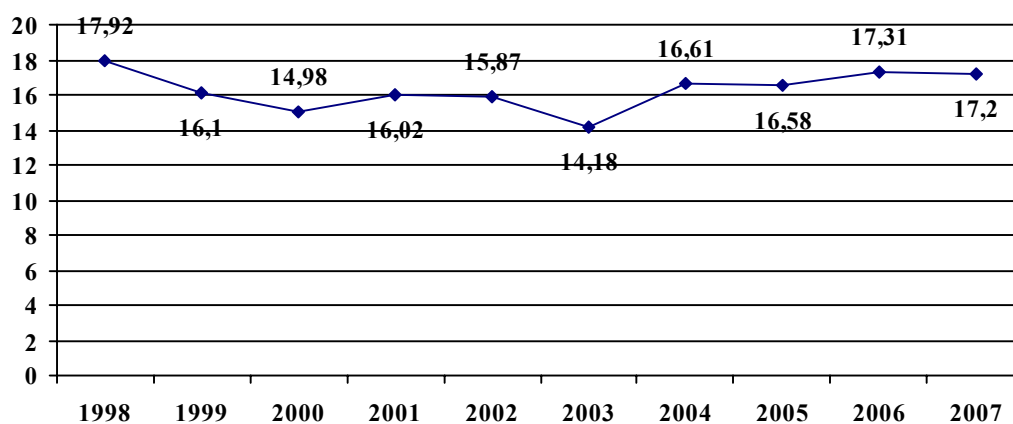


Рис. 5. Динамика показателя детской инвалидности населения Минской области за 1998-2007 гг. (на 10 000 населения).

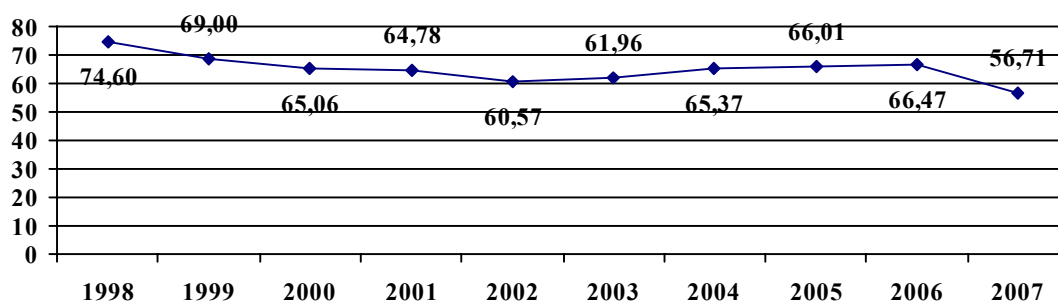


Рис. 6. Динамика показателя первичного выхода на инвалидность взрослого населения Минской области за 1998-2007 гг. (на 10 000 населения).

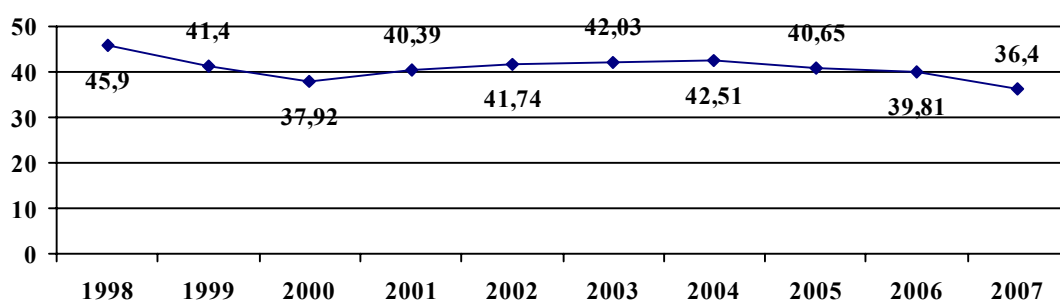


Рис. 7. Динамика показателя первичного выхода на инвалидность трудоспособного населения Минской области за 1998-2007 гг. (на 10 000 населения).

(23,2%), 3-е – заболевания костно-мышечной системы (9,2%).

При анализе ситуации оформления первичной инвалидности у лиц трудоспособного возраста отмечено, что максимальный подъем этого показателя в 1998 году происходил одновременно с ростом уровня общей инвалидности. В последующем зарегистрировано снижение уровня первичной инвалидности населения, и в 2007 в Минской области данный показатель среди лиц трудоспособного возраста составил 36,40 на 10 000 населения, что на 20,7% ниже, чем в 1998 году (Рис. 7.). Абсолютное количество лиц трудоспособного населения, впервые признанных инвалидами, за этот промежуток времени снизилось на 21,8%.

В структуре причин первичной инвалидности лиц трудоспособного возраста на 1-м месте находились болезни системы кровообращения (27,6%), на 2-м – новообразования (26,5%), на 3-м – травмы и отравления (10,7%), далее – заболевания костно-мышечной системы (10,6%).

Заключение

Характеризуя состояние здоровья жителей Минской области, следует сделать вывод о том, что в последние годы наметилась положительная тенденция к изменению демографических показателей. Так, в последний год в области зарегистрировано уменьшение показателя младенческой смертности, повышение уровня рождаемости, впервые за последние 10 лет отмечены наименьшие значения естественного прироста населения. Тем не

менее демографическая обстановка остается сложной: наметившаяся тенденция к снижению смертности еще слишком непродолжительна, по-прежнему сохраняется высокий уровень смертности в сельской местности. Установлено, что в Минской области снизились показатели первичного выхода на инвалидность среди взрослого и детского населения. Однако увеличились показатели общей заболеваемости населения, что указывает на превалирование хронической патологии в структуре заболеваемости населения.

Литература

1. Лин Д.Г., Предыбайло С.Д. Демографическая ситуация в современной Беларуси // Народонаселение. – 2005. – №1. – С.104-108.
2. Ломать Л.Н., Гракович А.А., Малахова И.В., Козлова Т.А., Атрашкевич Т.И. Тенденции и прогноз медико-демографической ситуации в Республике Беларусь // Проблемы общественного здоровья и здравоохранения Республики Беларусь: материалы Респ. науч-практ. конф., посв. 80-ю каф. общественного здоровья и здравоохранения БГМУ. – Мн.: БГМУ, 2005. – 347 с.
3. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 1998г. – Минск: БелЦНМИ, 1999. – 388 с.
4. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2007г. – Минск: ГУ РНМБ, 2008. – 300 с.
5. Здравоохранение Минской области: справочные материалы за 2007 г. – Минск: УЗО Минского облисполкома, 2008. – 224 с.
6. Здравоохранение Минской области: справочные материалы за 1998 г. – Минск: УЗО Минского облисполкома, 1999. – 175 с.
7. Постарение населения как комплексная социально-гигиеническая проблема / С.В. Гамаянова, Л.В. Кайкова // Главврач. – 2004. – № 6. – С.16-20.

Поступила 28.09.2009 г.
Принята в печать 04.03.2010 г.

ОСОБЕННОСТИ САМООТНОШЕНИЯ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ

ЦЕРКОВСКИЙ А.Л.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Статья посвящена исследованию самооотношения студентов медицинского вуза. Были изучены три уровня самооотношения (глобальное, дифференцированное по самоуважению, самоинтересу и ожиданиям отношения к себе, а также уровень конкретных действий) 182 студентов. Выявленные структурные особенности самооотношения свидетельствуют о гармоничной сбалансированности содержаний системы самооотношения студентов-медиков и успешном характере социально-психологической адаптации студентов. Обнаруженные гендерные различия указывают на более позитивный характер самооотношения у девушек и их более успешное совладание с трудностями кризиса юношеского возраста. Результаты исследования могут использоваться в преподавании дисциплин психолого-педагогического профиля для студентов, а также в работе психологической службы.

Ключевые слова: глобальное самооотношение, самоуважение, аутосимпатия, самоинтерес, гендер.

Abstract. This article is devoted to the research of the attitude of the higher medical school students towards themselves. Three levels of the attitude of 182 students towards themselves have been studied (global, differentiated according to self-esteem, to self-interest and expectations of the attitude towards them and also the level of concrete actions). The determined structural features of their attitude towards themselves testify to harmonious equation of the content of the system of this attitude in medical students and successful character of social and psychological adaptation of the students. The found out gender distinctions indicate more positive character of the attitude towards themselves in girls and their more successful coping with difficulties of youthful age crisis. The results of the research can be used in teaching psychological and pedagogical disciplines to students as well as in the work of psychological service.

Данное исследование является частью комплексного изучения Я-концепции студентов медицинского вуза. Влияние человека на ход своей жизни или на жизни других людей возможно только через отношение к себе. Хотя личность и сознает себя через отношения к другим, она становится способной к самопознанию и саморазвитию только благодаря активному отношению к самому себе. Этим и определяется важность роли самооотношения в становлении человека – личностном и профессиональном. Понимание че-

ловеком своей индивидуальности позволяет сознательно и целенаправленно управлять собственной деятельностью. Все вышесказанное и определяет актуальность исследований психологической проблемы отношения к себе в юношеском возрасте.

Юношеский (студенческий) возраст в контексте данного вопроса характеризуется тем, что именно в этот возрастной период идет развитие нового уровня отношения к себе – самооотношения. В юности осуществляется переход от частных самооценок к общей, целостной самооценке. При этом создаются условия для формирования собственного отношения к себе, достаточно независимого от отношения и оце-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет. – Церковский А.Л.

нок окружающих, частных успехов и неудач, различных ситуативных влияний.

Современные достижения психологии самоотношения позволяют говорить о существовании трех разных подходов рассмотрения отношения человека к себе: 1) понимания самоотношения как аффективного компонента самосознания (самоотношение в структуре самосознания); 2) как черты личности (самоотношение в структуре личности); 3) как компонента саморегуляции (самоотношение в системе саморегуляции).

Их интеграция возможна на основе методологического положения о единстве деятельности, личности и (само) сознания. Системный анализ самоотношения предполагает его рассмотрение как представленного одновременно на трех уровнях бытия человека: деятельности, личности как субъекта этой деятельности и самосознания как смыслового ядра личности. Включаясь в ту или иную деятельность, личность осмысливает себя как субъекта деятельности. Результатом такого осмысления является отношение личности к себе как выражение в самосознании личностного смысла «Я» по отношению к мотивам самореализации.

Формируясь в процессе осмысления личностью себя как субъекта жизненных отношений, самоотношение обнаруживается в структуре личности как смысловая диспозиция. При этом, будучи устойчивой, относительно независимой от актуального жизненного опыта, оно проецируется в деятельность как установка, состояние готовности личности к тому или иному поведению.

Необходимо отметить, что оценка отдельных качеств, сторон личности играет в таком собственном отношении к себе подчиненную роль, а ведущим оказывается некоторое общее, целостное «принятие себя», «самоуважение» (Д.А. Теплых, 1999).

В основу изучения структуры самоотношения студентов положена разработанная В.В. Столиным иерархическая модель структуры самоотношения. Она включает в себя три уровня самоотношения, отличающихся по степени обобщенности:

1) глобальное самоотношение;

2) самоотношение, дифференцированное по самоуважению, аутосимпатии, самоинтересу и ожиданиям отношения к себе;

3) уровень конкретных действий (готовностей к ним) в отношении к своему «Я».

В качестве дополнения к этой модели нами учитывалась также концепция самоотношения С.Р. Пантелеева, согласно которой важнейшими структурными образующими самоотношения являются: 1) самоуважение (саморукводство, самоуверенность, отраженное самоотношение, социальная желательность Я); 2) аутосимпатия (самопривязанность, самооценочность, самопринятие); 3) самоуничижение (внутренняя конфликтность, самообвинение).

Для обоснования необходимости данного исследования мы опирались также на точку зрения Л.М. Митиной (1990), рассматривающей самоотношения как эмоциональную составляющую самосознания (Я-концепции) человека. Она считает, что понимание себя, знания о себе самом, естественно, человеку безразличны: то, что в них раскрывается, оказывается объектом его эмоций, оценок, становится предметом его самоотношения [2].

Проблеме гендерных различий в последнее время уделяется много внимания. Работы психологов позволяют выявить личностные качества, входящие в конструкты «феминность» и «маскулинность». Так, к традиционно женским качествам относят склонность к концентрации на чувствах, проявление эмоций (экспрессивность), стремление разделить их с другими. Представление же о мужественности включает такие личностные особенности, как стремление быть неэмоциональным, не проявлять признаков слабости, обсуждая свои проблемы с другими, а также отгородиться от негативных переживаний, концентрируясь на чем-то другом. В коммуникативной сфере отмечается большая направленность на межличностное общение у женщин и инструментальность, ориентацию на групповое общение и соблюдение норм у мужчин. Кроме того, мужской образ в большей степени характеризует экстраверсия, включающая поиск ощущений и доминантность, а женский – дружелюбность и отзывчивость [1].

Особый интерес представляют гендерные различия самосознания, в частности в системе самоотношения. Это обусловлено тем, что влияние человека на ход своей жизни или на жизни других людей возможно только через отношение к себе. Хотя личность и сознает себя через отношения к другим, она становится способной к самопознанию и саморазвитию только благодаря активному отношению к самому себе. Этим и определяется важность роли самоотношения в становлении человека – личностном и профессиональном. Понимание человеком своей индивидуальности позволяет сознательно и целенаправленно управлять собственной деятельностью. Все вышесказанное и определяет актуальность исследований психологической проблемы отношения к себе в юношеском возрасте. С целью дальнейшего изучения «Я-концепции» студентов-медиков мы исследовали структуру и гендерные особенности их самоотношения.

Методы

Для решения поставленных задач было опрошено 182 студента ВГМУ, из них 50 (27,5%) юношей и 132 (72,5%) девушки; средний возраст на момент опроса составил $20,23 \pm 1,5$ года. Изучение структуры самоотношения проводилось с использованием «Тест-опросника самоотношения В.В. Столина, С.Р. Панте-

леева» [3]. Студентам предлагалось ответить на 57 утверждений. Опросник включает следующие шкалы: шкала S – измеряет интегральное чувство «за» или «против» собственно «Я» испытуемого; шкала I – самоуважение; шкала II – аутосимпатия; шкала III – ожидаемое отношение от других; шкала IV – самоинтерес. Кроме этого опросник содержит семь шкал, направленных на измерение выраженности установки на те или иные внутренние действия в адрес «Я» испытуемого: шкала 1 – самоуверенность; шкала 2 – отношение других; шкала 3 – самопринятие; шкала 4 – саморуководство, самопоследовательность; шкала 5 – самообвинение; шкала 6 – самоинтерес; шкала 7 – самопонимание.

Показатель по каждому фактору подсчитывается путем суммирования утверждений, с которыми испытуемый согласен, если они входят в фактор с положительным знаком, и утверждений, с которыми испытуемый не согласен, если они входят в фактор с отрицательным знаком. Полученный «сырой балл» по каждому фактору переводится по таблицам в накопленные частоты (в %).

Результаты

В результате опроса установлено, что выраженность интегрального самоотношения составляет 73,89%. Среди показателей глобальных шкал уровень самоуважения составил

Таблица 1

Усредненные данные самоотношения студентов-медиков

Шкалы			Накопленные частоты (%)
S - Интегральное самоотношение			73,89
Глобальные шкалы	I	Самоуважение	73,64
	II	Аутосимпатия	71,45
	III	Ожидания	76,56
	IV	Самоинтерес	75,61
Конкретные шкалы	1	Самоуверенность	75,04
	2	Ожидания	72,65
	3	Самопринятие	71,34
	4	Саморуководство	73,33
	5	Самообвинение	56,36
	6	Самоинтерес	68,44
	7	Самопонимание	67,13

73,64 %, аутосимпатии – 71,45%, шкалы «Ожидания» (ожидаемое отношение от других) – 76,56 %, а самоинтереса – 75,61%. Интегральное самоотношение и полученные данные глобальных шкал находят свое подтверждение в результатах конкретных шкал: самоуверенность (75,04%), ожидания (72,65%), самоприятие (71,34%), саморуководство (73,33 %), самообвинение (46,36%), самоинтерес (68,44%), самопонимание (67,13%). Показатели, характеризующие структуры самоотношения, отражены в таблице 1.

Таблица 2 включает в себя результаты гендерного анализа самоотношения студентов-медиков: юношей и девушек. Прежде всего, обращают на себя внимание более высокие показатели самоотношения у девушек: это касается как шкалы «Интегральное самоотношение» (74,13% против 71,69%), так и глобальных шкал («Самоуважение» – 74,32% против 71,64 %; «Аутосимпатия» – 73,26% против 70,45%; «Ожидания» – 77,17% против 72,56%; «Самоинтерес» – 76,35% против 72,04%), а также конкретных шкал («Самоуверенность» – 76,78% против 72,04%; «Ожидания» – 74,93% против 69,65 %; «Самоприятие» – 72,34% против 68,34 %; «Самообвинение» – 64,37% против 52,36%; «Самоинтерес» – 72,36% против 64,14%; «Самопонимание» – 70,73% против 64,43%). Исключение составляет показатель

конкретных шкал «Саморуководство», который у юношей составил 76,13%, а у девушек – 68,26%.

Обсуждение

Анализ полученных результатов основывается на степени выраженности данных самоотношения: при накопленных частотах каждого фактора менее 50% – признак не выражен (низкий уровень); от 50% до 74% включительно – признак выражен (средний уровень); 75% и выше – признак ярко выражен (высокий уровень).

Результаты опроса указывают на среднюю выраженность интегрального самоотношения. Это находит свое подтверждение, прежде всего, в данных глобальных шкал. На это указывает средний уровень самоуважения – аспекта самоотношения, который эмоционально и содержательно объединяет веру в свои силы, способности, энергию, самостоятельность, оценку своих возможностей, способность контролировать собственную жизнь и быть самопоследовательным, понимание самого себя. Средний уровень аутосимпатии отражает дружелюбность-враждебность к собственному «Я». В содержательном плане шкала на позитивном полюсе объединяет одобрение себя в целом и в существенных ча-

Таблица 2

Гендерные особенности самоотношения студентов-медиков

Шкалы			Накопленные частоты (%), пол	
			Накопленные частоты (%)	
			Юноши	Девушки
S - Интегральное самоотношение			71,69	74,13
Глобальные шкалы	I	Самоуважение	71,64	74,32
	II	Аутосимпатия	70,45	73,26
	III	Ожидания	72,56	77,17
	IV	Самоинтерес	72,61	76,35
Конкретные шкалы	1	Самоуверенность	72,04	76,79
	2	Ожидания	69,65	74,93
	3	Самоприятие	68,34	72,34
	4	Саморуководство	76,13*	68,26
	5	Самообвинение	52,36	64,37*
	6	Самоинтерес	64,14	72,36*
	7	Самопонимание	64,43	70,73*

Примечание: * – $p < 0,05$.

стностях, доверие к себе и позитивную самооценку. Негативный полюс объединяет видение в себе по преимуществу недостатков, низкую самооценку, готовность к самообвинению и свидетельствует о таких эмоциональных реакциях на себя, как раздражение, презрение, издевка, вынесение самоприговоров.

Среди глобальных шкал отмечается также высокий уровень самоинтереса – шкалы, отражающей меру близости к самому себе, в частности интерес к собственным мыслям и чувствам, готовность общаться с собой «на равных», уверенность в своей интересности для других.

Показатель глобальной шкалы «Ожидание» (ожидаемое отношение от других) указывает на высокий уровень ожидания позитивного отношения к себе окружающих.

Интегральное самоотношение и полученные данные глобальных шкал находят свое подтверждение в результатах конкретных шкал.

Результаты проведенного опроса согласуются с полученными нами ранее данными изучения у студентов-медиков особенностей Я-концепции [5], Я-образа [6], оценочного самоотношения [7].

Выявленные у них структурные особенности самоотношения подтверждаются, прежде всего, оптимальным расхождением между Я-реальным и Я-идеальным студентов, при котором реально достижимые идеалы сочетаются с адекватной оценкой своих возможностей.

Кроме этого, полученные результаты уровня самоуважения указывает на готовность студентов к успешной деятельности (учебной, врачебной, коммуникативной), к постановке адекватных своим способностям целей и достижению их, а также к занятию высокого социального положения. Средние показатели позитивного уровня самоприятия подтверждают выявленный ранее успешный характер психосоциальной адаптации студентов.

Гендерный анализ результатов исследования указывают на общую тенденцию: по многим шкалам девушки имеют более высокие показатели самоотношения. Исключение составляет шкала «саморуководство». Это на-

ходит свое подтверждение в ранее выявленном нами у девушек более высоком уровне самоуважения [7], самоприятия [5].

Гендерные различия показателей глобальных шкал свидетельствуют о более позитивном отношении девушек к собственной личности (сформирован более позитивный образ собственного Я) и, соответственно, более позитивных ожиданиях относительно себя со стороны социума. Показатели конкретных шкал подтверждают эту закономерность. Обращает на себя внимание более выраженное различие у юношей между показателями самоуверенности и самоприятия – с одной стороны, и самообвинения – с другой. Данная закономерность может свидетельствовать о более критическом отношении к себе юношей, что косвенно подчеркивает их менее успешное преодоление периода возрастного кризиса – юношеского кризиса идентичности [4]. Более высокие показатели «саморуководства» у юношей можно объяснить их стремлением следовать требованиям «мускулинности» и оправдывать ожидания со стороны социума.

Заключение

1. Выявленное соответствие интегрального самоотношения факторам глобальных и конкретных шкал свидетельствует о гармоничной сбалансированности содержаний системы самоотношения студентов-медиков и успешном характере социально-психологической адаптации студентов.

2. Обнаруженный более позитивный характер самоотношения у девушек свидетельствует о более успешном их совладании с трудностями возрастного кризиса, характерного для юношеского возраста.

3. Результаты исследования могут использоваться в преподавании дисциплин психолого-педагогического профиля для студентов, а также в работе психологической службы.

Литература

1. Визгина, А. В. Проявление личных особенностей в самоописаниях мужчин и женщин / А. В. Визгина, С. Р. Пантеев // Вопросы психологии, 2001. – № 3. – С. 91–100.
2. Колышко, А. М. Психология самоотношения: учеб. пособие / А. М. Колышко. – Гродно: ГрГУ, 2004. – 102 с.
3. Столин, В. В. Самосознание личности / В. В. Столин. – М.: Изд-во МГУ, 1983. – 284 с.
4. Церковский, А. Л. Гендерные особенности идентичности в самоописаниях студентов-медиков / А. Л. Церковский // Вестник ВГМУ. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 121–126.
5. Церковский, А. Л. Особенности Я-концепции студентов медицинского вуза / А. Л. Церковский // Вестник фармации. – 2008. – № 1. – С. 68–73.
6. Церковский, А. Л. Особенности Я-образа студентов-медиков / О. И. Гапова, Ю. В. Ивашкевич, В. С. Федосеенко // Достижения фундаментальной, клин. медицины и фармации: материалы 63 науч. сессии сотрудников ун-та. – Витебск: ВГМУ, 2008. – С. 618–620.
7. Церковский, А. Л. Особенности оценочного самоотношения студентов-медиков / О. И. Гапова, Ю. В. Ивашкевич // Достижения фундаментальной, клин. медицины и фармации: материалы 63 науч. сессии сотрудников ун-та. – Витебск: ВГМУ, 2008. – С. 611–614.

ПЕДАГОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА КАЧЕСТВА УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ

ДЕЙКАЛО В.П., КОНЕВАЛОВА Н.Ю., ЩУПАКОВА А.Н., КУНЦЕВИЧ З.С.,
СЕМЕНОВ В.М., СЕРГИЕВИЧ А.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Объектом исследования являются выпускники лечебного факультета медицинского университета.

С целью изучения направленности студентов на подготовку к профессиональной деятельности, их профессиональных умений, оценки студентами деятельности профессорско-преподавательского состава проведено анкетирование студентов по разработанной нами анкете.

Статистическая обработка полученных результатов продемонстрировала, что направленность студентов на подготовку к профессиональной деятельности находится на высоком уровне. У студентов лучше всего развиты умения по оформлению истории болезни, курации больных, назначению пациентам необходимых обследований, оказанию помощи при неотложных состояниях. Несколько хуже студенты умеют самостоятельно поставить диагноз, назначить пациентам адекватное лечение, оказывать консультативную помощь. Степень развития умений студентов прямо пропорциональна количеству методического материала и учебных пособий, времени, затрачиваемому на занятиях на отработку практических навыков, обратно пропорциональна сложности рассматриваемого вопроса. Практически все студенты дежурят в стационаре во внеучебное время. Более половины студентов использует дополнительную литературу или Интернет.

Ключевые слова: студент, анкетирование, диагностика, учебный процесс.

Abstract. Graduates of the medical faculty of the medical university are the object of this research. To study the students' orientation to preparation for the professional activity, their professional skills and students' assessment of the activity of the teaching staff questioning of students by means of the questionnaire form developed by us was conducted.

Statistical processing of the received results has shown that the orientation of students to preparation for the professional activity is at high level. The skills of case history writing, management of patients, prescription of necessary examinations, giving emergency aid are the best developed. The skills to diagnose independently, to administer proper treatment to the patients, to give consultation aid are slightly worse. The degree of students' skills development is in direct proportion to the quantity of methodological material and manuals, time spent at the lessons mastering practical skills and in inverse proportion to the complexity of the question studied. Practically all students are on duty in the hospital in out-of-school hours. More than half the students use the additional literature or Internet.

Педагогическая диагностика занимает
ся конструированием современного и
надежного прибора для фиксации со-
стояний существенных признаков, разработкой
алгоритмов и процедур принятия решений,
подготовкой соответствующих методических

рекомендаций для всех участников педагогического процесса (администрация университета, преподаватели, родители и студенты).

Педагогическая диагностика в ВУЗе рассматривается в большинстве случаев как практика оценки качества учебно-воспитательной деятельности, причин ее успехов или неудач. Можно ее применять и в научном направлении для совершенствования этой практики.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет. – Дейкало В.П.

Объекты педагогической диагностики в ВУЗе можно разделить на две группы: объекты, связанные с изучением собственно личности студента, и объекты, необходимые для изучения основных источников педагогического воздействия на чувства, сознание и поведение студентов.

Теоретический анализ сложного учебно-воспитательного процесса подводит нас к необходимости выделить в педагогической диагностике три уровня познания: компонентную диагностику, структурную диагностику и системную диагностику.

Организационно-педагогические требования к проведению диагностических процедур:

1. Педагогическая диагностика всегда требует особого внимания, особой чуткости к студенту, обязательного его согласия и предрасположенности.

2. Педагогическая диагностика должна быть построена на совместной деятельности и взаимопомощи преподавателя и студентов. Всем должно быть полезно и интересно.

3. Перед проведением педагогических диагностических процедур все студенты должны быть морально и психологически подготовлены к тому, чтобы воспринимать результаты диагностики спокойно, без всяких волнений и переживаний.

4. Во время проведения диагностических процедур необходимо исключить всякое постороннее влияние или взаимовлияние студентов, для чего при тестировании рассаживать их за отдельные столы.

5. Работа с тестами должна проводиться в абсолютной тишине.

6. Преподаватель, занимающийся педагогической диагностикой, должен хранить профессиональную тайну. Сведения, полученные в процессе диагностического исследования, могут быть использованы только для совершенствования учебно-воспитательного процесса.

Требования к качеству подготовки специалистов, в том числе и врачей, предусматривают организацию научно обоснованной системы контроля обучения в университете и в процессе последипломной подготовки. Контроль обучения несет две основные функции:

контроль в процессе обучения с целью его коррекции и контроль результатов обучения для оценки его эффективности.

Диагностика успеваемости студентов осуществляется преподавателем в его повседневной контрольно-проверочной деятельности. В современной педагогике достаточно четко разработаны цели, виды, методы, формы, способы и условия эффективности проверки успеваемости студентов.

Для диагностики состояния учебного процесса, оценки и самооценки качества профессиональной деятельности преподавателя применяется специально разработанная анкета-тест, позволяющая на основе самооценки преподавателя и внешней оценки его деятельности определить актуальный уровень качества учебной работы.

Для диагностики общего состояния учебного процесса в студенческой группе, уровня развития личностных характеристик студентов в процессе обучения рекомендуется применять опросники.

Для диагностики качества учебного процесса в Витебском государственном медицинском университете была разработана анкета для опроса студентов-выпускников.

При подготовке и проведении анкетирования ставились следующие цели:

- изучить степень собственной направленности студентов на подготовку к профессиональной деятельности врача;
- получить сведения о сформированности профессиональных умений студентов, полученных за время обучения в университете (на основе самооценки студентов);
- получить сведения об оценке студентами деятельности профессорско-преподавательского состава по подготовке студентов к профессиональной деятельности;
- выявить основные способы организации самостоятельной работы студентов, их направленность на самостоятельное саморазвитие и самовоспитание.

Методы

Проведено анонимное анкетирование 134 студентов шестого курса лечебного факуль-

тета. Всем респондентам было предложено оценить:

- собственную направленность на подготовку к профессиональной деятельности врача;
- сформированность профессиональных умений по диагностике и лечению различных заболеваний;
- деятельность профессорско-преподавательского состава по подготовке студентов к профессиональной деятельности;
- направленность на самостоятельное получение знаний и развитие профессиональных умений.

Первая группа вопросов в анкете была направлена на диагностику активности и инициативности студентов в обучении, их готовности к самостоятельной практической деятельности (психологическую, теоретическую, практическую), к самообразованию и самосовершенствованию. Оценка данных показателей производилась в баллах от 0 до 5. Два вопроса требовали ответа «да», «нет» или «затрудняюсь ответить». В этой же группе вопросов требовалось указать причину, которая мешала успешной учебе в университете и овладению необходимыми профессиональными знаниями и умениями.

Вопросы второй группы касались диагностики готовности студентов работать в качестве врача:

- вести прием в поликлинике, женской консультации, приемном покое стационара;
- курировать больных в стационаре;
- оформлять необходимую для врачей медицинскую документацию (историю болезни, амбулаторную карту, направление на МРЭК, на биопсию);
- самостоятельно назначать пациентам необходимые обследования, ставить диагноз, назначать пациентам адекватное лечение, в том числе и выписывать лекарственное средство (рецепт);
- давать необходимые рекомендации пациенту при выписке из стационара (закрытии больничного листа);
- оказывать консультативную помощь.

Отдельно были вынесены вопросы о готовности студентов к оказанию неотложной

помощи пациентам. Ответы на все вопросы второй группы требовалось оценить в баллах (от 0 до 5).

Деятельность профессорско-преподавательского состава по подготовке студентов к профессиональной деятельности (третья группа вопросов) оценивалась по следующим критериям:

- наличие подготовленных кафедрой методических материалов и учебных пособий по всем пунктам второй группы вопросов;
- организация работы студентов на практическом занятии: курация больных, составление их плана обследования, оформление медицинской документации, интерпретация данных лабораторных и инструментальных исследований, ассистирование на операциях, другие виды деятельности. Ответы требовалось оценить по шкале «да», «нет», «не в полной мере», «затрудняюсь ответить».

Четвертая группа вопросов затрагивала способы организации самостоятельной работы студентов, получение сведений: об источниках информации, которые используются студентами при подготовке к практическим занятиям, о способности самостоятельно выполнять практические навыки, указанные в дневнике практических навыков без помощи преподавателя. Ответы требовалось оценить по шкале «да», «нет», «не в полной мере», «затрудняюсь ответить».

Результаты

При анализе первой группы вопросов собственную активность в обучении на 5 баллов оценили 49 студентов (36%), на 4 балла – 59 (44%), на 3 балла – 21 (16%), на 2 балла – 4 (3%). В 1 анкете ответов не было. Таким образом, можно считать, что собственная активность в обучении у студентов достаточно высокая. По пятибалльной шкале максимум приходится на 4 балла, минимальные значения не встречались вообще.

Готовность к самостоятельной практической деятельности у студентов также достаточно высокая (таблица 1). По пятибалльной шкале максимум приходится на 4 балла. Однако есть как максимальный результат, так и

Таблица 1

Анализ готовности студентов-выпускников к самостоятельной практической деятельности

Вид готовности	Баллы						Всего ответов	Нет ответа
	5	4	3	2	1	0		
психологическая	39 29,10%	54 40,30%	24 17,91%	9 6,72%	4 2,99%	2 1,49%	132 98,51%	2
теоретическая (теоретические знания)	12 8,96%	75 55,97%	39 29,10%	4 2,99%	3 2,24%	1 0,75%	134 100,00%	0
практическая (умения)	14 10,45%	61 45,52%	40 29,85%	11 8,21%	3 2,24%	3 2,24%	132 98,51%	2

минимальные значения. Наиболее высокой у студентов оказалась психологическая готовность к самостоятельной практической деятельности, теоретическая и практическая готовность оказались практически равными.

Результаты анкетирования показали, что у студентов проявляется высокий уровень готовности к самообразованию и самосовершенствованию. По пятибалльной шкале максимум приходится на 5 баллов, минимальные значения не встречались вообще.

Более половины студентов считает, что знания, полученные ими в период обучения в университете, недостаточны для работы в практическом здравоохранении. Выявлено, что лучше всего студенты могут вести прием в поликлинике, далее следует стационар и на последнем месте – женская консультация.

Все студенты согласились с утверждением, что врач должен учиться всю жизнь.

На вопрос о причине, которая мешала успешной учебе в университете и овладению необходимыми профессиональными знаниями и умениями, были получены открытые ответы. Приведем примеры основных из них:

- отсутствие у части преподавателей современного и креативного подхода к образовательному процессу – 1 ответ;
- отсутствие ПК – 1 ответ;
- лень – 5 ответов;
- неопределенность в выборе будущей специальности – 1 ответ;
- собственная лень и неосознание всей важности учебного процесса в силу молодости – 1 ответ;
- недостаток времени – 2 ответа;
- ничего – 8 ответов;

- отсутствие мотивации на 1 и 2 курсах – 1 ответ;
- лень и разгильдяйство – 1 ответ;
- много теоретических дисциплин, которые непонятно, как применить в реальности – 1 ответ;
- куча никому не нужной бумажной работы – 1 ответ;
- пренебрежительное отношение преподавателей к студентам – 2 ответа;
- отсутствие согласованности в работе кафедры и клинических врачей – 2 ответа;
- мало книг, старая литература, мало практики – 1 ответ;
- нежелание работать врачом – 1 ответ;
- неадекватная оценка предстоящей профессии – 1 ответ;
- отсутствие льгот, тренажеров для медицинских манипуляций – 1 ответ;
- немедицинского профиля предметы занимали много времени, на первых курсах недооценивали значимость своей профессии, а сейчас разочарованность и усталость – 1 ответ;
- большие вольности в обучении (никто не заставлял учить) – 1 ответ;
- собственная безынициативность – 1 ответ;
- нерационально построенный учебный процесс – 1 ответ;
- большие учебные группы – 2 ответа;
- недостаточно практической работы – 1 ответ;
- на первых курсах нет введения в практическую часть, не формируется цель и ориентация в профессии – 1 ответ;
- непонимание и неосознание того, что все предметы действительно необходимы для

действительно глубокого осознания проблемы – 1 ответ;

- отсутствие мотивации на первых двух курсах – 1 ответ;
- проживание в общежитии – 1 ответ;
- психические травмы от преподавателей – 1 ответ.

Все причины, которые мешали успешной учебе в университете и овладению необходимыми профессиональными знаниями и умениями, можно объединить в следующие группы: связанные с организацией учебного процесса, отсутствие мотивации и неверный выбор профессии и социально-экономические. Такие ответы, как «лень», «ничего» и их вариации, которых было большое количество, нельзя расценивать как полноценный ответ, так как за ними всегда скрывается какая-либо другая, основная, причина.

При ответе на вторую группу вопросов свое умение самостоятельно курировать больных в стационаре на 5 баллов оценило 40 (30%) студентов, на 4 балла – 69 (51%), на 3

балла – 17 (13%), на 2 балла – 6 (4%). В 2 анкетах ответов не было (таблица 2). Студенты высоко оценили свое умение курировать больных в стационаре: по пятибалльной шкале максимум пришелся на 4 балла (более половины студентов), минимальные значения не встречались вообще.

Оценка студентами своей готовности самостоятельно оформлять медицинскую документацию приведена в таблице 3. Лучше всего студенты из медицинской документации могут оформлять историю болезни, далее следует амбулаторная карта, наихудшие результаты – по оформлению направления на МРЭК, на биопсию.

Результаты анкетирования по изучению готовности студентов самостоятельно выполнять отдельные элементы работы врача с пациентами представлены в таблице 4. Отдельные элементы работы врача с пациентом по степени убывания умений студентов в их выполнении выстраиваются в следующий ряд: назначение необходимых обследований; необ-

Таблица 2

Анализ готовности студентов самостоятельно вести прием больных в различных учреждениях здравоохранения

Прием больных	Баллы						Всего ответов	Нет ответа
	5	4	3	2	1	0		
в поликлинике	18 13,43%	83 61,94%	20 14,93%	7 5,22%	4 2,99%	0 0,00%	132 98,51%	2
в женской консультации	11 8,21%	46 34,33%	41 30,60%	15 11,19%	7 5,22%	8 5,97%	128 95,52%	6
в приемном покое стационара	12 9,96%	67 50,00%	39 29,10%	10 7,46%	4 2,99%	1 0,75%	133 99,25%	1

Таблица 3

Анализ готовности студентов к работе по оформлению медицинской документации

Вид медицинской документации	Баллы						Всего ответов	Нет ответа
	5	4	3	2	1	0		
история болезни	67 50,00%	56 41,97%	8 5,97%	1 0,75%	1 0,75%	0 0,00%	133 99,25%	1
амбулаторная карта	47 35,07%	72 53,73%	12 8,96%	1 0,75%	0 0,00%	0 0,00%	132 98,51%	2
направление на МРЭК, на биопсию	26 19,40%	58 43,28%	31 23,13%	7 5,22%	5 3,73%	4 2,99%	131 97,76%	3

Таблица 4

**Анализ готовности студентов самостоятельно выполнять отдельные элементы работы
врача с пациентом**

Элементы работы врача	Баллы						Всего ответов	Нет ответов
	5	4	3	2	1	0		
самостоятельно назначать пациентам необходимые обследования	38 28,36 %	70 52,24 %	20 14,93 %	2 1,49 %	2 1,49 %	0 0,00 %	132 98,51 %	2
самостоятельно поставить диагноз, назначить адекватное лечение	10 7,46 %	69 51,49 %	44 32,84 %	8 5,97 %	2 1,49 %	0 0,00 %	133 99,25 %	1
дать необходимые рекомендации пациенту при выписке из стационара (закрытии больничного листа)	38 28,36 %	61 45,52 %	25 18,66 %	5 3,73 %	3 2,24 %	0 0,00 %	132 98,51 %	2
самостоятельно выписывать лекарственное средство (рецепт)	29 21,64 %	60 44,78 %	34 25,37 %	6 4,48 %	3 2,24 %	1 0,75 %	133 99,25 %	1

Таблица 5

Анализ готовности студентов оказать помощь при неотложных состояниях

Готовность оказать помощь при неотложных состояниях	Баллы						Всего ответов	Нет ответа
	5	4	3	2	1	0		
гипертоническом кризе	31 23,13%	68 50,75%	24 17,91%	4 2,99%	4 2,99%	1 0,75%	132 98,51%	2
ИБС	35 26,12%	69 51,49%	18 13,43%	6 4,48%	3 2,24%	1 0,75%	132 98,51%	2
судорожном синдроме	29 21,64%	59 44,03%	32 23,88%	5 3,73%	8 5,97%	1 0,75%	134 100,00%	0
коме у больных сахарным диабетом	40 29,85%	58 43,28%	24 17,91%	6 4,48%	3 2,24%	1 0,75%	132 98,51%	2
асфиксии	44 32,84%	63 47,01%	17 12,69%	5 3,73%	4 2,99%	1 0,75%	134 100,00%	0
утоплении	45 33,58%	59 44,03%	18 13,43%	6 4,48%	3 2,24%	3 2,24%	134 100,00%	0
отравлении	42 31,34%	63 47,01%	18 13,43%	5 3,73%	3 2,24%	2 1,49%	133 99,25%	1
шоке (анафилакти- ческом и др.)	42 31,34%	59 44,03%	22 16,42%	5 3,73%	4 2,99%	1 0,75%	133 99,25%	1
других неотложных состояниях	10 7,46%	20 14,93%	7 5,22%	1 0,75%	3 2,24%	0 0,00%	41 30,60%	93

ходимые рекомендации пациенту при выписке из стационара (закрытии больничного листа); выписка лекарственного средства (рецепт); поставка диагноза, назначение пациентам адекватного лечения.

Умение студентов оказать консультативную помощь больным и коллегам сравнительно невысокое, примерно соответствует умению выписывать лекарственное средство. Оказывать консультативную помощь больным, кол-

легам по применению лекарственных препаратов, используемых для лечения различных заболеваний, могут на 5 баллов 10 (7%) студентов, на 4 балла – 65 (49%), на 3 балла – 48 (36%), на 2 балла – 7 (5%), на 1 балл – 4 (3%).

Важным для каждого врача является умение оказать помощь при неотложных состояниях. Как видно из представленных данных в таблице 5, умения студентов оказывать помощь при разных неотложных состояниях практически одинаковые. При этом по пятибалльной шкале 40-50% студентов оценили свои умения на 4 балла, 25-30% – на 5 баллов.

При анализе ответов студентов на третью группу вопросов было выявлено мнение студентов о наличии методических материалов и учебных пособий, подготовленных кафедрами и способствующих формированию профессиональных умений: 61 (45%) студент считает, что они есть в достаточном количестве, 13 (10%) – что таких материалов нет, 37 (28%) – уверены, что есть, но не в полной мере, 7 (5%) – затруднились с ответом, 16 (12%) не дали ответ.

Наличие методического материала, способствующего формированию умений приема пациентов в поликлинике и в приемном покое стационара, студенты оценили практически одинаково. Так, 61 студент (45% от числа опрошенных) считает, что материалы и учебные пособия, направленные на формирование у студентов умений самостоятельно вести прием больных в поликлинике, имеются в достаточном количестве, 13 (10% от числа опрошенных) – что таких материалов

нет, 37 (38%) – уверены, что есть, но они не в полной мере освещают все вопросы, 7 (5%) – затруднились с ответом, 16 (12%) – не ответили на данный вопрос.

59 студентов (44% от числа опрошенных) считают, что аналогичный материал для обучения навыкам работы в приемном покое стационара имеется в достаточном количестве, 17 (13%) – что таких материалов нет, 35 – (26%) уверены, что есть, но не в полной мере освещают все вопросы, 6 (4%) – затруднились с ответом. В 17 (13%) анкетах ответов не было.

Наличие методического материала, способствующего обучению студентов самостоятельно курировать больных в стационаре (в качестве врача), оценено следующим образом: большинство (86 (64%)) студентов считает, что такие материалы есть в достаточном количестве, 13 (10%) – что таких материалов нет, 20 (15%) – уверены, что есть, но не в полной мере освещают все вопросы, 2 (1,5%) – затруднились с ответом, 13 (10%) – не дали ответ. Мнение студентов о наличии материалов и учебных пособий, направленных на совершенствование умений правильно оформить (заполнить) медицинскую документацию, представлено в таблице 6. Обеспеченность студентов методическим материалом по оформлению медицинской документации в порядке уменьшения его количества распределился следующим образом: по оформлению историй болезни; по оформлению амбулаторных карт; по оформлению направления на МРЭК, на биопсию.

Таблица 6

Анализ наличия подготовленных кафедрами материалов и учебных пособий, направленных на обучение студентов оформлению медицинской документации

Вид медицинской документации	Да	Нет	Не в полной мере	Затрудняюсь ответить	Всего ответов	Нет ответов
история болезни	91 67,91%	10 7,46%	17 12,69%	1 0,75%	119 88,81%	15
амбулаторная карта	78 58,21%	13 9,70%	25 18,66%	3 2,24%	119 88,81%	15
направление на МРЭК, на биопсию	62 46,27%	21 15,67%	34 25,37%	3 2,24%	120 89,55%	14

Результаты анкетирования о наличии методического материала и учебных пособий по отдельным элементам работы врача с пациентами представлены в таблице 7.

Количества методических материалов и учебных пособий, изучив которые, можно научиться оказывать консультативную помощь больным, коллегам по применению лекарственных препаратов, используемых для лечения различных заболеваний, по мнению студентов, недостаточно. 45 (34%) студентов считают, что они есть в достаточном количестве, 17 (13%) – что таких материалов нет, 50 (37%) – уверены, что есть, но не в полном объеме освещают все вопросы, 7 (5%) – затруднились с ответом, 15 (11%) – не дали ответ на данный вопрос.

Мнение студентов о наличии методического материала и учебных пособий по оказанию неотложной помощи при различных неотложных состояниях достаточно высокое. Результаты представлены в таблице 8.

Результаты анкетирования о наличии систематической работы студентов на практических занятиях представлены в таблице 9. Работа на практических занятиях наиболее часто включает курацию больных, интерпретацию данных лабораторных исследований, оформление медицинской документации. Далее следуют чтение рентгенограмм, расшифровка ЭКГ, составление плана обследования

больных. Наиболее редкие виды учебной деятельности: ассистирование на операциях, написание рецептов.

При анализе ответов на четвертую группу вопросов установлено, что 41 (31% от числа опрошенных) студент постоянно дежурит в стационаре во внеучебное время, 54 (40%) – этого не делают, 24 (18%) – дежурят, но не в полном объеме, 6 (4,5%) – затруднились с ответом. В 9 (7%) анкетах ответов не было.

При подготовке к практическим занятиям часто используют дополнительную литературу (научные журналы, монографии и др.) 61 (45%) человек, 28 (21%) – этого не делают, 33 (25%) – используют дополнительную литературу не в полном объеме, 2 (1,5%) – затруднились с ответом, 10 (7,5%) – не ответили на данный вопрос.

Интернет при подготовке к практическим занятиям часто используют 69 (51%) студентов, 24 (18%) – этого не делают, 26 (19%) – используют интернет не в полном объеме, 2 (1,5%) – затруднились с ответом.

Таким образом, более половины студентов при подготовке к занятиям использует дополнительную литературу или Интернет.

Последним в анкете был задан вопрос «Можете ли Вы выполнить все практические навыки (указанные в дневнике практических навыков) без помощи преподавателя?». Оказа-

Таблица 7

Анализ наличия методических материалов и учебных пособий, подготовленных кафедрами и направленных на формирование готовности студентов к работе врача с пациентами

Наличие методических материалов и учебных пособий, подготовленных кафедрами и направленных на формирование готовности студентов	Да	Нет	Не в полной мере	Затрудняюсь ответить	Всего	Нет ответа
самостоятельно назначать пациентам необходимые обследования	77 57,46%	16 11,94%	25 18,66%	2 1,49%	120 89,55%	14
самостоятельно поставить диагноз, назначить адекватное лечение	47 35,07%	15 11,19%	49 36,57%	7 5,22%	118 88,06%	16
дать необходимые рекомендации пациенту при выписке из стационара (закрытии больничного листа)	69 51,49%	12 8,96%	33 24,63%	3 2,24%	117 87,31%	17
самостоятельно выписывать лекарственное средство (рецепт)	56 41,79%	16 11,94%	39 29,10%	3 2,24%	114 85,07%	20

Таблица 8

Наличие методического материала и учебных пособий для студентов по оказанию неотложной помощи пациентам

Наличие методического материала и учебных пособий для студентов по оказанию неотложной помощи пациентам при	Да	Нет	Не в полной мере	Затрудняюсь ответить	Всего ответов	Нет ответа
гипертоническом кризе	71 52,99%	12 8,96%	30 22,39%	4 2,99%	117 87,31%	17
ИБС	72 53,73%	12 8,96%	30 22,39%	4 2,99%	118 88,06%	16
судорожном синдроме	62 46,27%	13 9,70%	41 30,60%	3 2,24%	119 88,81%	15
коме у больных сахарным диабетом	73 54,48%	12 8,96%	31 23,13%	3 2,24%	119 88,81%	15
асфиксии	70 52,24%	13 9,70%	31 23,13%	4 2,99%	118 88,06%	16
утоплении	69 51,49%	12 8,96%	33 24,63%	4 2,99%	118 88,06%	16
отравлении	71 52,99%	11 8,21%	34 25,37%	3 2,24%	119 88,81%	15
шоке (анафилактическом и др.)	73 54,48%	11 8,21%	31 23,13%	4 2,99%	119 88,81%	15
других неотложных состояниях	37 27,61%	7 5,22%	19 14,18%	1 0,75%	64 47,76%	70

Таблица 9

Организация самостоятельной работы студентов на практических занятиях

Вид работы студента на практических занятиях	Да	Нет	Не в полной мере	Затрудняюсь ответить	Всего ответов	Нет ответа
самостоятельно курирует больных	114 85,07%	3 2,24%	6 4,48%	1 0,75%	124 92,54%	10
составляет план обследования больных во время курации	83 61,94%	15 11,19%	23 17,16%	2 1,49%	123 91,79%	11
заполняет (оформляет) медицинскую документацию	98 73,13%	10 7,46%	12 8,96%	3 2,24%	123 91,79%	11
выписывает рецепты на лекарственные средства	30 22,39%	54 40,30%	35 26,12%	1 0,75%	120 89,55%	14
интерпретирует данные лабораторных исследований	102 76,12%	6 4,48%	9 6,72%	1 0,75%	118 88,06%	16
ассистирует на операциях	43 32,09%	46 34,33%	23 17,16%	3 2,24%	115 85,82%	19
читает рентгенограммы	90 67,16%	9 6,72%	19 14,18%	1 0,75%	119 88,81%	15
расшифровывает ЭКГ	82 61,19%	14 10,45%	19 14,18%	1 0,75%	116 86,57%	18
другое	14 10,45%	1 0,75%	1 0,75%	0 0,00%	16 11,94%	118

лось, что большинство студентов не могут полностью самостоятельно выполнить все необходимые практические навыки. Были получены следующие ответы: 15 (11%) человек могут выполнить, 45 (34%) – не могут, 59 (44%) – могут выполнить не в полном объеме, 7 (5%) – затруднились с ответом. Всего на данный вопрос дали ответ 126 из 134 студентов.

Заключение

На высоком уровне находится активность студентов в обучении, готовность к самостоятельной практической деятельности, готовность к самообразованию и самосовершенствованию.

Более половины студентов считает, что знания, полученные в период учебы, недостаточны для работы в практическом здравоохранении. Все студенты согласны с утверждением, что врач должен учиться всю жизнь.

Все причины, которые мешали успешной учебе в университете и овладению необходимыми профессиональными знаниями и умениями, можно объединить в следующие группы: связанные с организацией учебного процесса, отсутствие мотивации и неверный выбор профессии, социально-экономические.

У студентов лучше всего развиты умения по оформлению истории болезни, курации пациентов, назначению пациентам необходимых обследований, оказанию помощи при неотложных состояниях. Более низкий уровень готовности студентов к самостоятельной постановке диагноза, назначению пациентам адекватного лечения, оказанию консультативной помощи больным, коллегам по применению лекарственных препаратов, используемых для лечения различных заболеваний.

На кафедрах университета имеется достаточное количество методического материала

и учебных пособий по курации пациентов, оформлению истории болезни, оказанию помощи при неотложных состояниях, назначению пациентам необходимых обследований.

Работа на практических занятиях наиболее часто включает курацию больных, интерпретацию данных лабораторных исследований, оформление медицинской документации. Наиболее редкие виды учебной деятельности: ассистирование на операциях, написание рецептов.

Степень развития умений студентов прямо пропорциональна количеству имеющегося методического материала и учебных пособий, обратно пропорциональна сложности рассматриваемого вопроса.

Более половины студентов при подготовке к занятиям использует дополнительную литературу или Интернет.

Литература

1. Аванесов, В. С. Основы научной организации педагогического контроля в высшей школе / В. С. Аванесов. – М., 1989.
2. Андреев, В. И. Педагогика / В. И. Андреев. – Казань, 2000.
3. Битинас, Б. П. Педагогическая диагностика: Сущность, функции, перспективы / Б. П. Битинас, Л. И. Катаева // Педагогика. – 1993. – № 2.
4. Гершунский Б.С. Педагогическая прогностика: Методология. Теория. Практика / Б. С. Гершунский. – Киев, 1986.
5. Методы педагогических исследований / под ред. А. И. Пискунова, Г. В. Воробьева. – М., 1980.
6. Монахов, И. И. Изучение эффективности воспитания: Теория и методика / И. И. Монахов. – М., 1981.
7. Педагогика: учеб. пособие / В. А. Сластенин [и др.]. – М., 1997.
8. Сластенин, В. А. Основы педагогики и психологии / В. А. Сластенин, В. П. Каширин. – М., 2001.
9. Сокольников, Ю. П. Теория и логика педагогической деятельности / Ю. П. Сокольников. – М.: Белгород, 2000.
10. Шевандрин, Н. И. Психодиагностика, коррекция и развитие личности / Н. И. Шевандрин. – М., 1999.

Поступила 23.12.2009 г.

Принята в печать 04.03.2010 г.

РЕЙТИНГОВАЯ ОЦЕНКА ЗНАНИЙ СТУДЕНТОВ 5 КУРСА ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА ПО ГОСПИТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

ПОЛУЯН Ю.С., САЧЕК М.Г., БЛЕДНОВ А.В., МОСКАЛЕВ К.В., САЧЕК К.В., ФЕДЯНИН С.Д.,
КОВАЛЕНКО А.А., ШТУРИЧ И.П., ЕРМАШКЕВИЧ С.Н., КУЗНЕЦОВ Е.В., КОСИНЕЦ В.А.,
ВЫХРИСТЕНКО К.С., ДЕРКАЧ В.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. На кафедре госпитальной хирургии ВГМУ разработана новая методика расчета рейтинга студентов. В её основу положены принципы стимуляции максимального получения знаний и освоения практических навыков в минимальный промежуток времени, количественная и качественная оценка знаний, постоянный контроль за ходом педагогического процесса и его эффективностью. Рейтинг включает все разделы учебного процесса: цикловые занятия, лекции, написание истории болезни, дежурства. Он состоит из 6 разделов: стартовый, текущий, модульный, рубежный, творческий и итоговый рейтинги. Каждому событию в учебном процессе назначается балльная стоимость, также вводятся коэффициенты значимости. В конце года студент имеет определенное количество баллов, которое соответствует оценке по десятибалльной системе. Создается возможность стимулировать определенные виды активности студента и достигать образовательных целей: улучшить трудовую дисциплину студентов, повысить роль и ответственность преподавателя в учебном процессе, проводить по этапам объективную оценку знаний и практических навыков студентов, провести отбор студентов для прохождения субординатуры по хирургии.

Ключевые слова: рейтинг знаний, методика расчета рейтинга; стартовый, рубежный, модульный рейтинги.

Abstract. At the chair of hospital surgery of Vitebsk state medical university new procedure to calculate students' rating was developed. It is based on several principles: maximum knowledge and practical skills in shorter time, qualitative and quantitative assessment of knowledge, constant control over the teaching process and its efficiency. This rating includes all steps of learning: seminars, lectures, writing case history, duties. It consists of 6 parts: starting, current, modular, boundary, creative and final ratings. Each event in the educational process is evaluated in points, significance factors are also introduced. At the end of the academic year the student has a certain amount of points which corresponds to the mark according to ten-ball scale. The opportunity to stimulate certain kinds of the student's activity is created. This also enables the achievement of the educational purposes: to improve labor discipline of the students, to increase the role and the responsibility of a teacher in the educational process, to give objective appraisal of the students' knowledge and practical skills at every stage, to select the students for sub-internship in surgery.

С учетом перехода на десятибалльную систему оценки знаний в 2008-2009 учебном году нами разработана новая методика расчета рейтинга студентов 5 курса лечебного факультета по хирургическим болезням.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет. – Полуян Ю.С.

Цель данной работы – разработать и внедрить в учебный процесс методику рейтинговой оценки знаний студентов 5 курса лечебного факультета по хирургическим болезням.

Задачи данной системы:

1. Стимуляция познавательной деятельности студентов.
2. Повышение роли и ответственности преподавателя в учебном процессе.

3. Обеспечение постоянного контроля за ходом обучения и его эффективностью.

4. Повышение объективности оценки знаний и практических навыков студентов по хирургическим болезням.

5. Оптимизация управляемой самостоятельной подготовки студентов на практических занятиях, дежурствах, вне аудитории и в период производственной практики.

Методика проведения и расчета

Рейтинг – это накопительный /кумулятивный/ показатель поэтапной объективной оценки знаний и практических навыков студентов. Расчет его проводится с учетом цикловых занятий, лекций, написания истории болезни и дежурств, самостоятельной управляемой работы студента, творческой активности студента, интеграции подготовки студента по хирургическим болезням и смежным дисциплинам на 1-4 курсах.

Рейтинг студента по госпитальной хирургии включает следующие параметры:

1. *Стартовый рейтинг* /складывается из данных посещаемости лекций и выживаемости знаний студента по хирургии и смежным дисциплинам, исходного уровня знаний и степени подготовки студента к занятиям/.

2. *Текущий рейтинг* /исчисляется из показателей посещаемости занятий, контроля усвоения темы и практических навыков/.

3. *Модульный рейтинг* /вычисляется после завершения цикла занятий по семестрам (осенью и весной), состоит из сумм стартового рейтинга, текущих рейтингов, дежурств, оценки истории болезни и творческого рейтинга/.

4. *Рубежный рейтинг* /состоит из суммы модульных рейтингов, с учетом отработанных практических занятий и элементов творческого рейтинга/.

5. *Творческий рейтинг* направлен на стимулирование внеаудиторной работы. Он включает в себя: освоение практических навыков во внеурочное время, дополнительные дежурства, участие в операциях, оформление учебных стендов, создание видеофильмов, наглядных пособий, мультимедийных пре-

зентаций, создание многоступенчатых ситуационных клинических задач, участие в работе СНО, выступления на конференциях, публикации научных работ и др. Эта форма не является обязательной для всех студентов. Начисление баллов производится к минимальному их количеству по дисциплине. Данный рейтинг направлен на поощрение активно работающих студентов, позволяет повысить рубежный рейтинг, выставляя оценку «10» на экзаменах и может составлять не более 20% от общего количества баллов. Студенты, имеющие высокий рейтинг, от экзаменов по дисциплине не освобождаются.

6. *Итоговый рейтинг* (рейтинг дисциплины) /состоит из рубежного рейтинга и рейтинга экзамена, который включает тестирование, оценку практических навыков и собеседования по билету.

Для каждой составляющей рейтинга установлен коэффициент значимости. Так, посещение лекций и занятий – 1 за 1 час лекции или занятия, дежурство в клинике – 1 за 1 час дежурства. Оценка практических навыков, контроль усвоения темы имеет коэффициент 2, оценка истории болезни – 3. При оценке тестирования учитывается число процентов правильных ответов, а при оценке экзаменов по практическим навыкам и устному собеседованию начисляется 20 баллов за каждый этап экзамена. При оценке творческого рейтинга – 1 балл за 2 часа дежурства с участием в операции, оформление учебных стендов, наглядных пособий, создание многоступенчатых клинических ситуационных задач, презентаций, фильмов – 10 баллов за один комплект или видеофильм, за доклад на научной конференции, печатную работу также 10 баллов.

На основании вышеприведенных определений можно рассчитать рейтинг студента по следующей схеме:

Стартовый рейтинг /СР/ осень (10 семестр) = $2 \times \text{часа} \times \text{ЧЗ}(\text{число лекций}) + 1 \times \text{Ч}(\text{сумма оценок исходного уровня 5 занятий})$ Максимально: $6 + 50 = 56$ баллов (оценка 10); минимально: $6 + 20 = 26$ баллов (оценка 4).

Весна (11 семестр) = $2 \times \text{ЧЗ} + 1 \times \text{Ч}(\text{сумма оценок исходного уровня 8 занятий}) = \text{максимально}$

но $6+80=86$ баллов; минимально $6+32=38$ баллов.

Текущий рейтинг /ТР/: $1Ч/часов занятия+2Ч(оценка усвоенных практических навыков)+2Ч(оценка теоретических знаний)=$ максимально $6+40=46$ баллов; минимально $6+16=22$ балла.

Модульный рейтинг (МР1) осень = осенний стартовый рейтинг /СР осень/+сумма текущих рейтингов в осеннем семестре+ $1Ч(часов дежурства)/$ максимально $14/+$ Творческий рейтинг /Тв.Р/ за осенний семестр /максимально 100/. Максимально МР1/осень/: $56+230+14+100=400$ баллов; минимально МР1 /осень/: $24+110=134$ балла.

Модульный рейтинг (МР2)весна=весенний стартовый рейтинг /СР весна/+сумма текущих рейтингов в весеннем семестре+ $1Ч(часов дежурства /$ максимально 14/)+ $3Ч(оценка истории болезни) +$ Творческий рейтинг /Тв.Р/ за весенний семестр /максимально 100/. Максимально МР2 /весна/: $86+368+14+30+100=598$ баллов. Минимально МР2 /весна/: $38+176+14+12=240$ баллов.

Рубежный рейтинг /РР/= сумме модульных рейтингов за осенний и весенний семестры МР1 + МР2 + количество баллов за компьютерное тестирование /не мене 75/. Максимально РР: $400+598+100=1098$ баллов. Минимально РР: $134+240+75=449$ баллов.

Итоговый рейтинг /ИР/= рубежный рейтинг + $20Ч/оценка за практические навыки +$ оценка по собеседованию/. Максимально итоговый рейтинг = $1098+400=1498$ баллов. Минимально итоговый рейтинг = $449+160=609$ баллов.

Итоговая оценка знаний студента по хирургическим болезням определяется из следующих соотношений:

ДЕСЯТЬ БАЛЛОВ (отлично) 85-100% (только если присутствует творческий рейтинг) /1273 – 1498 баллов/

ДЕВЯТЬ БАЛЛОВ (отлично) 70-84% /1048-1273 баллов/

ВОСЕМЬ БАЛЛОВ (хорошо) 65-69% /973-1048 баллов/

СЕМЬ БАЛЛОВ (хорошо) 60-64% /898-972 баллов/

ШЕСТЬ БАЛЛОВ (хорошо) 55-59% /823-897 баллов/

ПЯТЬ БАЛЛОВ (удовлетворительно) 50-54 % /749-822 балла/

ЧЕТЫРЕ БАЛЛА (удовлетворительно) 41-49% / 609-671 балл/

ТРИ, ДВА, ОДИН, НОЛЬ БАЛЛОВ (неудовлетворительно) – менее 40% /менее 609 баллов/.

Важным компонентом данной системы является то, что студент сам принимает участие в расчете рейтинга, понимает, как может его улучшить, и знает свои показатели. Упрощенный расчёт рейтинга проводится в программе Exel (таблица 1).

Знания на занятиях, экзаменах, по оформлению истории болезни, отработках практических занятий, освоению практических навыков по дисциплине оцениваются по десятибалльной системе /оценка неудовлетворительно в расчетах равна 0/. Модульный и рубежный рейтинги равны 0, если занятие не отработано, не оформлена и не защищена история болезни и не получена положительная оценка по ним.

Таблица 1

Упрощенный расчёт рейтинга

Мод 1	Р ст в	Ртек 1	Ртек2	Ртек3	Ртек4	Ртек5	Ртек6	Ртек7	Ртек8	Ист	Деж	Мод 2	Тест	Рубеж	Эк пр.	Эк ус	Р ИТОГ	Оц	Прим
268	76	40	42	38	36	40	40	40	40	27	14	433	86	787	180	180	1147	9	
218	64	34	38	36	36	34	32	38	34	21	14	381	80	679	160	160	999	8	
268	71	38	36	36	38	36	38	40	40	24	14	411	84	763	180	180	1123	9	
268	68	38	34	36	40	34	38	38	36	27	14	403	74	745	160	180	1085	9	
243	71	38	36	36	38	40	38	38	38	24	14	411	76	730	160	160	1050	8	
268	70	36	36	36	36	38	40	38	38	27	14	409	72	749	160	180	1089	9	
268	66	34	32	32	34	34	40	40	38	21	14	385	84	737	180	160	1077	8	занижена
243	70	38	36	36	42	40	40	42	38	24	14	420	93	756	180	160	1096	8	занижена
268	76	40	36	38	42	40	40	40	40	27	14	433	84	785	180	180	1145	9	
268	74	36	36	40	38	40	36	38	40	24	14	416	72	756	160	180	1096	9	

В процессе занятия преподавателем проверяется исходный уровень знаний и степень готовности студентов к занятиям, умение каждого студента использовать теоретические и практические знания, полученные на предшествующих кафедрах, уточняются вопросы, подлежащие более тщательному изучению в процессе занятия, определяется уровень самостоятельной подготовки. При собеседовании используются тесты на бумажных или электронных носителях и другие формы контроля. Выставляется оценка исходного уровня по десятибалльной шкале (стартовый рейтинг).

Курация больных, работа в диагностических кабинетах, перевязочной, в операционной проводится под контролем преподавателя. Тематический разбор больных проводится в палатах. Разбор темы с демонстрацией слайдов, рентгенограмм, данных УЗИ, схем операций, видеофильма и СД проводится в учебной комнате. Контроль усвоения темы проводится методом решения ситуационных задач и контрольных тестов безмашинным методом. В конце занятия преподаватель подводит итоги работы, оценивает знания студентов, выставляет оценки за теоретическую подготовку и практическую работу, определяет текущий рейтинг. Выполненный объем практической работы отмечается в «Дневнике учета практических навыков». Преподаватель, отмечает недостатки в работе студентов, выслушивает замечания и пожелания студентов, дает задание на следующее занятие.

Лекции /12 часов/ по хирургическим болезням носят обобщающий характер, отражают последние научно-практические достижения современной хирургии и строятся на углубленном разборе того или иного заболевания и его течения у данного конкретного больного. Вместе с тем рассматриваются разновидности течения болезни, атипические формы, анализируются осложнения. Лекции иллюстрируются мультимедийными презентациями.

Изложение нозологических форм строится по следующему плану: анатомо-физиологические данные, определение сущности заболевания, частота, связь с полом, возрастом; этиопатогенез заболевания, патологическая анатомия, клиника, диагностика, диф-

ференциальный диагноз, лечение, прогноз, трудоспособность и трудоустройство, профилактика.

Зачет по дисциплине выставляется в конце цикла на основании тестирования в компьютерном классе при положительном ответе не менее 75% поставленных задач.

Экзамены проводятся по освоенным практическим навыкам у постели больного, в учебном классе /прочтение рентгенограмм, выполнение манипуляций, решение поставленных ситуационных задач/ и устное собеседование в объеме учебной программы по хирургическим болезням для 5 курса в X семестре. Оценка по десятибалльной шкале.

На реализацию рейтинговой оценки знаний, ее эффективность влияют следующие факторы:

1. Заинтересованность и отношение к проведению рейтинговой оценки знаний студентов, преподавателей, заведующего кафедрой, руководства ВУЗа.

2. Компетентность, подготовка, принципиальность преподавателя, объективность и достоверность оценки знаний студента преподавателем на практических занятиях.

3. Оснащение кафедры современными техническими средствами обучения, наглядными пособиями, оборудованием, расходными материалами.

4. Доступность участия студентов в диагностическом и лечебном процессе.

5. Перегруженность преподавателя неучебными видами работы.

6. Внешние факторы / социальное и материальное положение студента, успеваемость по другим дисциплинам и пр./.

Для эффективного применения рейтинговой системы возникает необходимость менеджмента вышеприведенных факторов.

Применение рейтинговой системы оценки знаний позволило стимулировать познавательную деятельность студентов, улучшить дисциплину и посещаемость лекций и занятий, повысить ответственность преподавателей в учебном процессе, проводить объективную оценку знаний и практических навыков студентов по хирургическим болезням на 5 курсе.

При проведении курсовых экзаменов итоговые оценки в основном совпадали с рейтинговой оценкой. Так, в итоговой ведомости 19 студентов получили оценку 10 баллов, 193 студента оценку 9 баллов, 29 студентов оценку 8 баллов, 2 студента оценку 7 баллов, 4 студента 6 баллов. Имело место завышение оценки у 13 студентов, которым выставлена оценка 10 баллов (68% случаев оценок в 10 баллов), у 6 студентов, которым выставлена оценка 9 баллов (1,15% случаев оценок в 9 баллов). Занижена оценка у 14 студентов, которым выставлена оценка 8 баллов (4,8 % случаев оценок в 8 баллов), а также у 4 студентов которым выставлена оценка 6 баллов (100% всех оценок в 6 баллов).

Эти результаты показали, что в ряде случаев преподаватели в процессе занятий не всегда объективно, а иногда шаблонно проводили оценку знаний студентов, поэтому имела место разница между рейтинговой оценкой и устным собеседованием. С другой стороны, оценка в 10 баллов завышена в ряде случаев студентам, которые не проявили должного творческого интереса к дисциплине (творческий рейтинг у них равен 0).

Заключение

Рейтинговая система оценки знаний студентов по хирургическим болезням, разрабо-

танная на кафедре госпитальной хирургии, позволяет:

1. Стимулировать познавательную деятельность студентов.
2. Улучшить трудовую дисциплину студентов.
3. Повысить роль и ответственность преподавателя в учебном процессе.
4. Проводить по этапам объективную оценку знаний и практических навыков студентов.
5. Провести отбор студентов для прохождения субординатуры по хирургии.

Упрощенная система расчета рейтинга в программе Excel позволяет студенту без лишних затрат времени контролировать свой рейтинг.

Литература

1. Рейтинговая оценка знаний студентов по госпитальной хирургии // Ю.С. Полуян [и др.]. // В кн.: Медицинское образование XXI века. – Витебск, 2002. – С. 58-61.
2. Полуян, Ю.С., Сачек, М.Г., Бледнов А.В. Рейтинговая оценка знаний студентов 5 курса по госпитальной хирургии / Ю.С. Полуян, М.Г. Сачек, А.В. Бледнов / / Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 64-ой юбилейной научной сессии университета, посвященной 75-летию его образования, 26–27 марта 2009 г. / Витебский гос. мед. ун-т; редкол.: В.П. Дейкало [и др.]. – Витебск, 2009. – С. 716-719.

Поступила 25.01.2010 г.

Принята в печать 04.03.2010 г.

БЕКИШ
ОСВАЛЬД-ЯН ЛЕОНОВИЧ

27.08.1938 – 27.11.2010



27 февраля 2010 года скончался заведующий кафедрой медицинской биологии и общей генетики, доктор биологических наук, профессор Бекиш Освальд-Ян Леонович.

О.-Я. Л. Бекиш родился 27 августа 1938 года в д. Трабы Ивьевского р-на Гродненской области. С 1956 по 1962 г. обучался на лечебном факультете Минского государственного медицинского института. С 1962 по 1974 г. в том же институте был аспирантом и ассистентом кафедры биологии. С 1974 по 2001 год работал в Витебском государственном медицинском институте (университете) на должностях: заведующего кафедрой биологии, первого проректора и проректора по научной работе. С 2001 года по настоящее время возглавлял кафедру медицинской биологии и общей генетики.

О.-Я. Л. Бекиш – известный педагог и ученый. Им подготовлены плеяды учеников, имеющих ученые степени кандидатов и докторов наук. Изданы учебники с грифом Министерства образования Республики Беларусь.

В 1996 году О.-Я. Л. Бекиш был избран членом-корреспондентом Национальной Академии наук Республики Беларусь.

О.-Я. Л. Бекиш награжден медалями академиков К.И. Скрябина, Е.Н. Павловского, Почетными грамотами Министерства здравоохранения СССР и Республики Беларусь, местных органов власти и университета.

Имя Бекиша Освальда-Яна Леоновича вписано в историю университета и навсегда останется в сердцах его учеников и коллег.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Цель журнала «Вестник ВГМУ» состоит в том, чтобы представить аудитории оригинальные работы ученых ВГМУ, Беларуси, СНГ и других стран, имеющие значение для медицины, нормальной жизнедеятельности и совершенствования преподавания в медицинском вузе. В журнале могут печататься статьи иностранных авторов на английском языке.

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь по медицинской, фармацевтической и биологической отраслям науки. Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания.

Журнал печатает:

- **ПОЛНОРАЗМЕРНЫЕ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ.** Такие статьи содержат результаты оригинальных исследований.

- **ОБЗОРЫ.** Цель обзоров состоит в изложении существа проблемы и ее важности. Изложение материала должно быть доступно специалистам смежных областей. Основное внимание обзоров следует сконцентрировать на результатах современных исследований.

- **КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ.** Раздел предназначен для публикации результатов наиболее актуальных научных исследований, представляющих особую важность. Желательно, чтобы краткое сообщение не превышало 3-х страниц машинописного текста и содержало не более 2-х иллюстраций. Сообщения должны быть исчерпывающими по своему содержанию и начинаться с небольшого вводного абзаца, убеждающего читателя в необходимости прочтения всего сообщения.

- **ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ.** Этот раздел журнала содержит материалы переписки с редакцией, касающиеся критических замечаний по поводу опубликованных в журнале работ, или информацию, требующую безотлагательного обсуждения.

- **НОВОСТИ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** В этом разделе освещаются вопросы, связанные с научным прогрессом в Республике Беларусь. Публикуются также материалы по результатам прикладных разработок, рекламируется продукция биотехнологической и фармацевтической промышленности и др.

- **ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕДСТОЯЩИХ НАУЧНЫХ ФОРУМАХ.** Этот раздел предназначен для публикации предварительных сообщений о планируемых научных форумах, представляющих интерес для международной научной общественности.

Объем научной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другое), что соответствует 8 страницам текста, напечатанного через 2 интервала между строками. Краткие сообщения – 3 страницы, обзор литературы – 15 страниц.

В редакцию направляются два экземпляра рукописи. Размеры полей: сверху – 2,5 см; снизу – 2,5 см; слева – 2 см; справа – 2 см. Текст статьи и графические файлы иллюстраций необходимо представить на дискете 3,5 дюйма стандартного формата. При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word или Word Perfect. При этом запрещается использование жирного шрифта и курсива.

Рукописи статей представляются на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке).

Каждая полноразмерная статья должна включать следующие элементы:
аннотацию;

фамилию и инициалы автора (авторов) статьи, ее название;

введение;

основную часть, включающую разделы «Методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение»;

заключение, завершаемое четко сформулированными выводами;
список использованной литературы.

Название статьи должно отражать основную идею выполненного исследования, быть по возможности кратким, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

Титульная страница должна содержать: полное название статьи; фамилии и инициалы авторов, их место работы, а также почтовый адрес и телефоны того автора, с кем следует вести редакционную переписку и кому следует отсылать корректуру; сокращенный вариант названия статьи (не более 40 знаков); ключевые слова (не более 6) для составления указателя.

Аннотация на русском и английском языках (100-150 слов) должна ясно излагать содержание статьи и быть пригодной для опубликования в аннотациях к журналам отдельно от статьи.

В разделе «Введение» должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны не решенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Во введении следует избегать специфических понятий и терминов. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

Основная часть статьи должна содержать описание методики, аппаратуры, объектов исследования и подробно освещать содержание исследований, проведенных автором (авторами). Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

Основная часть статьи может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками) и содержать анализ последних публикаций, посвященных решению вопросов, относящихся к данным подразделам.

Иллюстрации, формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте. На обороте каждой иллюстрации следует указать «верх», номер рисунка, а также фамилию первого автора. Размер присылаемых рисунков должен быть выбран с учетом их уменьшения в тексте вдвое-втрое. Толщина линий на рисунках должна быть такой, чтобы после уменьшения она составила 0,2 мм. Размеры рисунков не должны превышать 24x40 см, однако полезно помнить, что для простых графиков конечный горизонтальный размер составляет 6-8 см. К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций. Копии рисунков и фотографий для второго и третьего экземпляров статьи должны содержать все необходимые буквенные и цифровые надписи. Подписи к рисункам печатаются через два интервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками.

Каждая таблица должна быть отпечатана на отдельном листе бумаги через два интервала, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Место, где в тексте должна быть помещена таблица, отмечается квадратом на левом поле, в котором ставится номер таблицы. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений.

В разделе «Заключение» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения и четко сформулированы выводы. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Размерность величин должна быть выражена в единицах Международной Системы (СИ), однако при необходимости в скобках после единиц измерения СИ может быть указана размерность в других системах.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Список располагается в конце текста, ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1], [2]).

Список включает работы отечественных и зарубежных авторов. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. В статье не рекомендуются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором.

Желательно использовать общепринятые сокращения.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается. Статьи принимаются только с визой руководителя и обязательно при наличии экспертного заключения о возможности опубликования материалов в печати и других средствах массовой информации.

Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

Подписано в печать

Формат 1/8.

Бумага типографская №2. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 22,67

Тираж 100 экз. Заказ № .

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный медицинский университет».

Лицензия ЛИ № 02330/0549444 от 08.04.09

Отпечатано на ризографе в Витебском государственном медицинском университете.

210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.