

ISSN 1607-9906

ВЕСТНИК

ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Том 10

№ 3

2011



*Ежеквартальный рецензируемый
научно-практический журнал*

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского
университета

Том 10

№3

2011

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал
основан в 2002 году

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

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

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

Секретариат:

И.А. Бебешко, Л.М. Родкина

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

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

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

ISSN 1607-9906

© Витебский государственный медицинский университет, 2011

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Волкович Т.К., Королькова Н.К., Хорошенькая Н.В.
Бактериальный кератит: этиология, патогенез

6

Гистология, цитология, эмбриология

Соболевская И.С.

Сезонная динамика липидсодержащих и липидсинтезирующих структур в различных топографических областях кожи человека

12

Федотов Д.Н., Мяделец О.Д.

Сравнительная гистологическая организация надпочечников у новорожденных детей, взрослых людей и долгожителей

20

Патологическая анатомия

Шаряков Д.Е., Семёнов В.М., Голубцов В.В.

Клинико-патоморфологические особенности постгриппозной пневмонии

25

Кардиология

Сиваков В.П., Подпалов В.П.

«Прегипертензия» - наиболее значимые традиционные факторы риска развития артериальной гипертензии в дальнейшем (данные десятилетнего исследования)

33

Внутренние болезни

Козловский В.И., Дубас И.О.

Патологические ортостатические реакции у пациентов с артериальной гипертензией и внегоспитальной пневмонией

39

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

Частота встречаемости осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

50

Акушерство и гинекология

Петухов В.С., Занько С.Н.

Дефицит железа и дисфункция эндотелия как факторы риска и диагностические маркеры плацентарной недостаточности

55

Педиатрия

Матюшенко О.В.

Эффективность специфической иммунотерапии и прерывистой гипобарической адаптации в лечении детей с аллергическими заболеваниями

65

CONTENTS

Review

Volkovich T.K., Korolkova N.K., Khoroshenkaya N.V.
Bacterial keratitis: etiology, pathogenesis

Histology, cytology, embryology

Sobolevskaya I.S.

Seasonal dynamics of lipid-containing and lipid-synthesizing structures in different topographic areas of the human skin

Fedotov D.N., Myadelets O.D.

Comparative histological organization of adrenal glands in newborns, adults and people of extreme old age

Pathologic anatomy

Sharyakov D.E., Semenov V.M., Golubtsov V.V.

Clinicopathomorphologic peculiarities of postinfluenza pneumonia

Cardiology

Sivakov V.P., Podpalov V.P.

«Prehypertension» - the most significant traditional risk factors of arterial hypertension development in the future (the data of ten-year study)

Internal medicine

Kozlovsky V.I., Dubas I.O.

Pathological orthostatic reactions in patients with arterial hypertension and community-acquired pneumonia

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

Complications occurrence frequency of gastroesophageal reflux disease

Obstetrics and gynecology

Petukhov V.S., Zanko S.N.

Iron deficiency and endothelium dysfunction as risk factors and diagnostic markers of placental insufficiency

Pediatrics

Matyushchenko O.V.

Effectiveness of specific immunotherapy and interrupted hypobaric adaptation in the treatment of children with allergic diseases

Каллаур Е.Г.

Клинико - анамнестические и медико - генетические факторы риска сердечно-сосудистой патологии у юных спортсменов, ранее часто болевших острыми респираторными инфекциями

Каллаур Е.Г.

Клинические и лабораторные критерии отбора детей для занятий спортом

Неврология и нейрохирургия**Сидорович Р.Р., Смеянович А.Ф.**

Применение сочетаний методов оперативных вмешательств на структурах плечевого сплетения при его обширном повреждении

Кулеш С.Д., Филина Н.А., Костиневич Т.М., Клецкова Л.А., Савченко М.Э.

Долгосрочные исходы мозгового инсульта в крупной городской популяции Беларуси

Шарякова Ю.В.

Изменение когнитивного вызванного потенциала у пациентов молодого возраста с первичными цефалгиями под влиянием гипобарической гипокситерапии

Инфекционные болезни**Жильцов И.В., Веремей И.С., Семенов В.М., Зенькова С.К., Васильева М.А.**

Бета-лактамазная активность ликвора – одна из причин неэффективности антибиотикотерапии бактериальных поражений ЦНС

Жильцов И.В., Веремей И.С., Семенов В.М., Шаталов С.Ю., Курьянович А.В., Малиновский В.А.

Высокая бета-лактамазная активность мокроты как прогностический фактор неудачи антибактериальной терапии пневмоний и ХОБЛ

Кучко И.В., Жильцов И.В., Веремей И.С., Семенов В.М., Генералов И.И., Егоров С.К.

Бета-лактамазная активность сыворотки крови человека и ее клинико-патогенетическое значение

Офтальмология**Малиновская И.И.**

Влияние различных морфологических типов диабетического макулярного отека на эффективность антиангиогенной терапии

74

Kallaur E.G.

Clinical-anamnestic and medicogenetic risk factors of cardiovascular pathology in young sportsmen having often been ill with acute respiratory infections earlier

80

Kallaur E.G.

Clinical and laboratory criteria of selecting children for going in for sport

Neurology and neurosurgery

86

Sidorovich R.R., Smeyanovich A.F.

The use of combinations of surgical intervention methods on the brachial plexus structures in case of its extensive damage

93

Kulesh S.D., Filina N.A., Kostinevich T.M., Kletskova L.A., Savchenko M.E.

Long-term outcomes of cerebral insult in the large urban population of Belarus

102

Sharyakova Y.V.

Change of cognitive event-related potential in young patients with primary cephalalgias under the influence of hypobaric hypoxic therapy

Infectious diseases

112

Zhiltsov I.V., Veremey I.S., Semenov V.M., Zenkova S.K., Vasilyeva M.A.

Beta-lactamase activity of CSF is a possible cause of inefficacy of antibiotic treatment of bacterial CNS lesions

120

Zhiltsov I.V., Veremey I.S., Semenov V.M., Shatalov S.Y., Kuryanovich A.V., Malinovsky V.A.

High beta-lactamase activity of sputum as a predictor of failure of antibacterial treatment of bacterial pulmonary lesions

128

Kuchko I.V., Zhiltsov I.V., Veremey I.S., Semenov V.M., Generalov I.I., Egorov S.K.

Beta-lactamase activity of human blood serum and its clinical and pathogenetic significance

Ophthalmology

137

Malinovskaya I.I.

The influence of different morphologic types of diabetic macular edema on the efficacy of antiangiogenic therapy

Гигиена и экология**Иванов В.С., Черкасова О.А.**

Роль промышленных предприятий в формировании загрязнения почвенного покрова кобальтом, медью, свинцом

143**Hygiene and ecology****Ivanov V.S., Cherkasova O.A.**

The role of industrial enterprises in polluting soil with cobalt, copper, lead

Стоматология**Чернявский Ю.П., Долин В.И., Степанов В.Н.**

Фармакологическая коррекция состояния стресса пациентов на стоматологическом ортопедическом приёме

151**Stomatology****Chernyavsky Y.P., Dolin V.I., Stepanov V.N.**

Pharmacologic correction of patients stress state at the prosthetic dentist's

Фармакология**Ходос О.А., Самсонова И.В., Гиранович Л.Г., Сачек М.М.**

Воздействие этилметилгидроксипиридина сукцината и тиотриазолина на структурно-функциональную организацию головного мозга крыс после хронической интоксикации этанолом

158**Pharmacology****Khodos O.A., Samsonova I.V., Gidranovich L.G., Sachek M.M.**

Ethylmethylhydroxypyridine succinate and thiotriazolin influence on the histological structure of brain in rats after chronic alcohol intoxication

Ходос О.А., Гиранович Л.Г., Сачек М.М.

Влияние препарата Тиотриазолин на активность протеиназ и их ингибиторов в ткани головного мозга крыс после хронической интоксикации этанолом

168**Khodos O.A., Gidranovich L.G., Sachek M.M.**

Thiotriazolin influence on proteinases and their inhibitors activity in brain tissue in chronically ethanol intoxicated rats

Чалый Г.Ю., Титорович О.В., Хейдоров В.П.

Уникальные химико-биологические свойства гипохлорит-ионов и их применение

178**Chaly G.Y., Titorovich O.V., Kheydorov V.P.**

The unique chemical and biological properties of hypochlorite ions and their application

Правила для авторов**188****Instructions for authors**

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ КЕРАТИТ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ

ВОЛКОВИЧ Т.К., КОРОЛЬКОВА Н.К., ХОРОШЕНЬКАЯ Н.В.

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

Резюме. Бактериальный кератит, являясь тяжелым воспалительным заболеванием роговицы, представляет собой серьезную проблему современной офтальмологии. Анатомические особенности роговицы обуславливают тяжесть патологического процесса, высокий уровень осложнений и, как результат, инвалидность по зрению. Данная статья посвящена особенностям этиопатогенеза бактериального кератита.

Ключевые слова: бактериальный кератит, роговица, эпителий, заживление.

Abstract. Bacterial keratitis, being a grave inflammatory disease of the cornea, is a serious problem of modern ophthalmology. Anatomic features of the cornea cause the severity of a pathological process, high level of complications and, as a result, vision disability. The given article is devoted to the peculiarities of etiopathogenesis of bacterial keratitis.

Бактериальный кератит: классификация и оценка степени тяжести

По-прежнему сохраняет актуальность проблема диагностики и лечения бактериального кератита – тяжелой воспалительной патологии роговицы, которая приводит к нарушению ее структуры, формированию различной степени помутнений и, как результат, снижению зрения. В 5-48,9% случаев заболевание имеет осложненное течение: абсцесс роговицы, десцеметоцеле, перфорация, эндофтальмит [1, 2]. По данным M.D. Green, частота

неблагоприятных исходов достигает 54,2% [3], а в 1,2-23,7% заболевание заканчивается энуклеацией или эвисцерацией, что существенно снижает качество жизни пациентов и затрудняет их социальную адаптацию [1, 2, 3].

На степень тяжести кератита оказывают влияние такие показатели, как локализация язвенно-воспалительного очага, его протяженность и глубина, характер течения воспалительного процесса, наличие осложнений [4, 5]. По данным M. Matsuda, продолжительность и характер заживления находятся в прямой зависимости от размера дефекта роговицы [5]. На тяжесть воспалительного процесса также влияет локализация язвенно-воспалительного очага: центрально, парацентрально или на

Адрес для корреспонденции: 210029, г. Витебск, ул. Правды, д. 66, корп. 2, кв. 28. Тел. моб.: +375 29 297-85-03, e-mail: t.volkovich@rambler.ru – Волкович Т.К.

периферии роговицы. Наиболее тяжелое течение характерно для центрально расположенных очагов [4, 6].

В настоящее время не существует классификации кератитов по степени тяжести, учитывающей не только стадию изъязвления, но и стадии инфильтрации, пролиферации. Известные классификации, предложенные D.B. Jones, J.S. Saini, M. Vital, Г.В. Ситник, предназначены для оценки степени тяжести кератитов только в стадии изъязвления [4, 7, 8].

Существует ряд способов оценки прогноза течения и исхода бактериального кератита [9, 10]. Н.К. Полянской была применена ранговая оценка площади дефекта роговицы (количество квадрантов роговицы, вовлеченных в воспалительный процесс), на основании которой предложен коэффициент эпителизации, отражающий эффективность проводимого лечения [9]. Характер течения воспалительного процесса, его исход и вероятность развития осложнений оценивают по показателям иммуноферментного анализа слезной жидкости (ИЛ-8, ИЛ-1 β), активности супероксиддисмутазы, относительной концентрации диеновых конъюгатов, общей активности иммуноглобулина G (IgG) и общей активности α_1 -ингибитора протеолиза (α_1 -ИП) [10].

Этиопатогенетические аспекты развития бактериального кератита

Роговица, являясь передним прозрачным отделом наружной капсулы глазного яблока, подвержена воздействию всех неблагоприятных факторов внешней среды. Особенности строения и метаболизма роговицы (анастомозирование краевой петливой сети сосудов роговицы и иннервация, отсутствие собственных сосудов, низкий уровень обменных процессов) объясняют ее быстрое вовлечение в патологический процесс и специфику его течения [6].

В основе развития бактериального кератита лежит повреждение переднего эпителия роговицы, которое может быть вызвано механической травмой, инфекцией, химическими веществами, температурным фактором. При травматизации роговичного эпителия инород-

ным телом или контактной линзой происходит механическое разрушение межклеточных связей. Частота развития бактериального кератита вследствие ношения контактных линз значительно варьирует от 1,1% до 50,3% [2, 11, 12], вследствие травмы роговицы – 3,7-70,8% [1, 2, 11, 12].

Причинами повреждения роговичного эпителия в 3,2-27,9% случаев являются трофические нарушения при нейропаралитическом кератите, соматическая патология (системные заболевания, сахарный диабет и др.) [2, 6].

Потеря эпителиальных клеток может происходить спонтанно в результате дистрофических изменений, приводящих к ослаблению межклеточных связей, некрозу и десквамации эпителия [2, 6].

В 16,6-26% случаев predisposing факторами к развитию бактериального кератита являются заболевания глазного яблока (5,8-35,2%) и его придаточного аппарата (0,76-23,1%): блефарит (21%), дакриоцистит (7,6%), синдром сухого глаза (1,26-7,9%), глаукома (25,3%), хронический конъюнктивит, дистрофические заболевания роговицы (дистрофия, буллезная кератопатия) (8-19%) [1, 2, 11, 12]. Развитие бактериального кератита возможно на фоне применения стероидных и анестезирующих препаратов, антибиотиков, иммуносупрессоров (0,63-56%) [1, 11, 12]. В 6,3-28,6% случаев причину развития заболевания установить не представляется возможным, а в 6,1-33,7% определяется более одного predisposing фактора риска [1, 11].

Этиология

В развитии кератита бактериальной этиологии преобладают грам-положительные (63,88-87,5%), в меньшей степени грам-отрицательные бактерии (12,5-35%), в 11,1-19,2% случаев определяется полимикробная флора [2, 3, 11, 12]. Источниками инфекции являются инфицированные инородные тела, микроорганизмы конъюнктивальной полости, слезного мешка [1, 6].

В 11-40% случаев бактериальный кератит вызывает *Staphylococcus epidermidis*, 15,2-29,4% – *Staphylococcus aureus*, 20-23,5% –

Pseudomonas aeruginosa, 8-14% – *Streptococcus pneumoniae*. Значительно реже его вызывают *Streptococcus species* (5%), *Pseudomonas* (9%), *Moraxella* и *Serratia marcescens* (5%), *Bacillus* (1%), *Corynebacterium* (1%), *Haemophilus influenza* (1%) [11, 12].

При травме роговицы бактериальный кератит наиболее часто развивается вследствие инфицирования *Staphylococcus aureus* – 42,7% и *Pseudomonas aeruginosa* – 30,5%, а при развитии заболевания на фоне дистрофически измененной роговицы преобладает условно-патогенная микрофлора: *Staphylococcus epidermidis* (45%), *Escherichia coli* (13,1%), *Streptococcus saprofiticus* (3,3%), а также *Streptococcus viridans* (4,9%) [1].

Патогенез бактериального кератита

Развитие и течение бактериального кератита представляет собой сложный многофакторный процесс [13-16].

В течение бактериального кератита выделяют фазы воспаления, пролиферации и реорганизации рубца с эпителизацией роговицы [1] или стадии прогрессирующей инфильтрации, активного изъязвления, регрессии и рубцевания [6].

Первоначально, независимо от причины повреждения, большинство кератоцитов погибает вследствие апоптоза [17, 18, 19]. По мнению J. Zhao et al., ранний апоптоз кератоцитов может быть ответным механизмом на повреждение, предотвращающим распространение инфекции через эпителий в глубжележащие слои роговицы [19]. S.E. Wilson и W.-J. Kim предположили, что апоптоз кератоцитов прямо или опосредовано модулируют интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) [18].

Наряду с процессами альтерации и экссудации, сразу после повреждения, в роговице развиваются пролиферативные изменения [20]. Экспериментальные исследования показали, что эпителиальные клетки начинают мигрировать к краю раны через несколько часов после повреждения [20]. При этом стромальные клетки восполняют количество путем митоза, миграции кератоцитов и актива-

ции генерирования миофибробластов [19, 20]. Помимо этого, в течение нескольких часов после повреждения в строму роговицы мигрирует большое количество моноцитов, гранулоцитов, Т-лимфоцитов и других воспалительных клеток [19]. Хемокины, подобно фактору, активирующему хемотаксис моноцитов, и колоние-стимулирующему фактору гранулоцитов, привлекают воспалительные клетки из лимбальной сосудистой сети. В этот период, в зависимости от степени вирулентности микроорганизма и состояния местного иммунитета, может происходить либо регресс заболевания и эпителизация роговицы, либо некроз, вовлекающий в патологический процесс окружающие ткани [6].

Стадия активного изъязвления характеризуется дальнейшим некрозом и слущиванием эпителия, боуеновой мембраны и стромы, нарастанием нейтрофильной инфильтрации [6]. При бактериальных кератитах (БК) травматической этиологии нейтрофильная инфильтрация составляет 84-90%, а при БК, развившихся на фоне дистрофических заболеваний, – 74% [1].

Абсорбция токсических продуктов из воспалительного очага вовлекает в патологический процесс радужку и цилиарное тело. В свою очередь, через их сосуды во влагу передней камеры проникают лейкоциты, которые при оседании формируют гипопион [6]. За счет активности протеиназ, продуцируемых нейтрофилами и бактериями, изъязвление может происходить как вширь, так и в глубину, приводя к формированию десцеметоцеле и перфорации роговицы [6, 13].

В стадию пролиферативных изменений вокруг язвы формируется демаркационная линия, состоящая из лейкоцитов, которые нейтрализуют и фагоцитируют микроорганизмы и некротизированные клеточные остатки [6, 21].

Рост количества фибробластов начинается по периферии зоны воспаления, обеспечивая формирование фибробластического барьера. Под воздействием факторов роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста, трансформирующего фактора роста- β , фактора некроза опухоли- α , интерлейкина 1, тромбина и кининов осуществляются хемотаксис,

активация и пролиферация фибробластов. Деление клеток начинается по периферии от воспалительного очага (лимб), тогда как в его центре продолжают явления альтерации и некроза. Течение данной стадии может сопровождаться поверхностной и глубокой васкуляризацией роговицы, которая увеличивает гуморальный и клеточный иммунный ответ [16, 22].

Заживление роговицы – комплексный процесс, включающий миграцию, митоз, дифференциацию эпителиальных и стромальных клеток, тканевое ремоделирование [14, 15, 20, 23, 24]. Известна X, Y и Z гипотеза обновления клеток роговицы, предложенная R. Thoft и J. Friend, согласно которой регенерация роговицы осуществляется за счет трех механизмов [20, 25]. X – отражает вертикальную миграцию эпителиальных клеток из базального слоя в поверхностный, Y – центрипетальную миграцию клеток от периферии к центру роговицы, Z – общее направление миграции и потери эпителиальных клеток, складывающиеся из комбинации механизмов X и Y. Таким образом, эти три механизма обеспечивают поддержание эпителия роговицы в определенном балансе и характеризуются формулой $X + Y = Z$. Согласно данной гипотезе, эпителий роговицы полностью обновляется за 7-10 дней [20, 23]. При его повреждении происходит активация процессов регенерации, направленных на восполнение утраченных эпителиальных клеток [23, 25].

По данным H.S. Dua et al., процесс заживления начинается непосредственно с момента повреждения роговицы и состоит из трех взаимосвязанных компонентов: клеточных миграции, пролиферации и адгезии. Первый компонент включает две стадии – латентную и линейного заживления [26]. Латентная стадия развивается в первые 4-6 часов после повреждения эпителия. В это время не происходит изменения размеров дефекта [26], однако наблюдается повышение внутриклеточного синтеза белков, полимеризация актиновых филаментов и перемещение эпителиоцитов из базальных в апикальные слои [27]. Далее следует десквамация эпителиоцитов, истончение, уменьшение слоистости и утрата

упорядоченности базального слоя эпителия по краю язвенно-воспалительного дефекта [26]. В зоне повреждения роговицы нарастают концентрации фибронектина, фибриногена и фибрина [26].

В стадии линейного заживления эпителиальные клетки уплощаются и растягиваются, перемещаясь по дефекту, полностью покрывая его в один слой. Данный процесс сопровождается постепенным уменьшением количества полиморфноядерных клеток. За счет перехода клеток из базальных слоев, которые являются главными участниками процесса пролиферации, увеличивается толщина эпителия [26]. Согласно ряду исследований, миграция эпителия происходит по центропетальному пути – от лимба к центру роговицы не только при заживлении дефекта, но и в норме, ассоциирована с увеличением синтеза белков и гликопротеинов [26].

H.S. Dua и J. Forrester установили, что эпителиоциты мигрируют преимущественно по обе стороны от эпителиального дефекта по окружности лимба до полной реэпителизации в данной зоне [28]. Однако заживление роговицы не является завершенным, пока новообразованный эпителий не образует прочные связи с нижележащей тканью. По данным S.J. Tuft et al., ремоделирование и восстановление структуры роговицы продолжается 3 месяца, когда клеточная активность возвращается к норме [29]. В данном процессе активное участие принимают экстрацеллюлярные матричные белки, такие, как фибронектин, фибриноген и ламинин [30].

В заживлении дефекта участвуют не только эпителий роговицы, его внутри- и внеклеточные компоненты, но и конъюнктив. Повреждение эпителия роговицы стимулирует пролиферативный ответ в перилимбальной конъюнктиве [31]. В случае нормального состояния зоны лимба, последний действует как барьер, препятствуя миграции конъюнктивального эпителия на роговицу. Однако, когда зона повреждения затрагивает лимб, происходит миграция конъюнктивальных эпителиоцитов, что может сопровождаться ростом новообразованных сосудов и появлением клеток Гоблета в роговице [31].

Эпителий играет центральную роль не только в восстановлении структуры роговицы [24]. Ряд авторов указывают, что чем слабее защитные силы организма, тем активнее его участие в ответе на повреждение и инфицирование патогенными бактериями [21]. Эпителиальные клетки инициируют воспалительную реакцию посредством провоспалительных цитокинов и факторов роста [14, 15, 16, 24, 32, 33]. Бактериальные антигены активируют продукцию фагоцитами провоспалительных (фактор некроза опухоли- α) и противовоспалительных цитокинов (интерлейкины 4 и 10, трансформирующий фактор роста- β) [32]. При этом фактор некроза опухоли- α активирует каскад комплемента, который, в свою очередь, стимулирует лейкоциты и клетки эпителия. Интерлейкин-1 α и интерлейкин-1 β являются важными модуляторами воспалительного ответа в поврежденной роговице и оказывают влияние на функцию кератоцитов, роговичных фибробластов [34]. Также они являются медиаторами стромально-эпителиальных соединений во время эпителизации, участвуют в процессах мобилизации воспалительных клеток, ангиогенеза, стромального ремоделирования [34].

Заключение

Таким образом, анализ литературы показал, что бактериальный кератит является тяжелым воспалительным заболеванием роговицы, сопровождающимся клеточной инфильтрацией, некрозом, влекущим за собой снижение зрения, нарушение структуры роговицы и в исходе – формирование различной степени помутнений.

Одну из ведущих ролей в заживлении роговицы при бактериальном кератите играет передний эпителий роговицы. Отсутствие информации о его морфофункциональных изменениях и их роли в течении воспалительного процесса роговицы указывают на необходимость дальнейшего изучения патогенеза бактериального кератита, определения роли морфофункциональных изменений эпителия роговицы в течении воспалительного процесса с целью разработки новых, патогенетически обоснованных методов лечения.

Литература

1. Шаимова, В.А. Бактериальный кератит. Клинико-иммунологические особенности течения, прогноза, лечения разных форм заболевания: автореф. дисс. ... док. мед. наук: 14.00.36; 14.00.08 / В.А. Шаимова – Челябинск, 2007. – 42 с.
2. Infective keratitis in older patients: a 4 year review, 1998–2002 / T.K.H. Butler [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 89. – P. 591–596.
3. Clinical outcomes of keratitis / M.D. Green [et al.] // Clin. and Exper. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 35. – P. 421–426.
4. Ситник, Г.В. Современные подходы к лечению язв роговицы / Г.В. Ситник // Мед. Журнал. – 2007. – №4. – С. 100–104.
5. Matsuda, M. Kinetics of corneal wound repair / M. Matsuda, J.L. Ubels, H.F. Edelhauser // In: Brighthill FS (Ed): Corneal Surgery: Theory, Technique and Tissue. – 1986. – P. 603–612.
6. Khurana, A.K. Ophthalmology / A.K. Khurana. – New age international, 2007. – 603 p.
7. Classifying the severity of corneal ulcers by using the «1, 2, 3» rule / M. Vital [et al.] // Cornea. – 2007. – Vol. 26, № 1. – P. 16–20.
8. Neural network approach to classify infective keratitis / J.S. Saini [et al.] // Curr. Eye Res. – 2003. – Vol. 27. – P. 111–116.
9. Полянская, Н.К. Тактика и методы лечения больных тяжелыми деструктивными заболеваниями и травмами роговицы : автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.00.08 / Н.К. Полянская; Сам. гос. мед. ун-т. – Самара, 2007. – 44 с.
10. Способ прогнозирования перфорации роговицы при гнойной язве: пат. 2166760 РФ, МПК7 G01N33/53 / Л.Н. Тарасова, В.А. Шаимова, Т.В. Алехина, Р.Б. Шаимов; заявитель В.А. Шаимова. – № 99119140/14; заявл. 03.09.99; опубл. 10.05.01.
11. Severe infective keratitis leading to hospital admission in New Zealand / T. Wong [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 87. – P. 1103–1108.
12. The efficacy and safety of topical polymyxin B, neomycin and gramicidin for treatment of presumed bacterial corneal ulceration / M.I. Bosscha [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 88. – P. 25–28.
13. Семесько, С.Г. Свободнорадикальное окисление в патогенезе кератитов (обзор литературы) / С.Г. Семесько, Н.А. Беляков // Офтальмохирургия и терапия. – 2005. – Т. 5. – С. 47–52.
14. Dayhaw-Barker, P. Corneal wound healing: I. The players / P. Dayhaw-Barker // ICLC. – 1995. – Vol. 22. – P. 106–109.
15. Dayhaw-Barker, P. Corneal wound healing: II. The process / P. Dayhaw-Barker // ICLC. – 1995. – Vol. 22. – P. 110–116.
16. Growth factors: importance in wound healing and maintenance of transparency of the cornea / J. Imanishi [et al.] // Prog. Retinal Eye Res. – 2000. – Vol. 19. – P.

- 113–129.
17. Ambrosio, R.Jr. Early keratocyte apoptosis after epithelial scrape injury in the human cornea / R.Jr. Ambrosio, N. Kara-Jose, S.E. Wilson // *Experimental eye research*. – 2009. – Vol. 89. – P. 597–599.
 18. Wilson, S.E. Keratocyte apoptosis: implications on corneal wound healing, tissue organization, and disease / S.E. Wilson, W-J. Kim // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1998. – Vol. 39. – P. 220–226.
 19. Zhao, J. M. Role of tears in keratocyte loss after epithelial removal in mouse cornea / J. Zhao, T. Nagasaki, D.M. Maurice // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2001. – Vol. 42. – P. 1743–1749.
 20. Dua, H.S. Corneal epithelial wound healing / H.S. Dua, J.A.P. Gomes, A. Singh // *Br. J. Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 78. – P. 401–408.
 21. Expression of macrophage migration inhibitory factor during *Pseudomonas* keratitis / A. Thakur [et al.] // *Clinical and experimental ophthalmology*. – 2001. – Vol. 29. – P. 179–182.
 22. Lee, P. Ocular neovascularization: an epidemiological review / P. Lee, C.C. Wang, A.P. Adamis // *Surv. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 43, № 3. – P. 245–269. 195.
 23. Buck, R.C. Measurement of centripetal migration of normal corneal epithelial cells in the mouse / R.C. Buck // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1985. – Vol. 26. – P. 1296–1299.
 24. Human corneal epithelial cells respond to ocular-pathogenic, but not to nonpathogenic-flagellin / Y. Hozono [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2006. – Vol. 347. – P. 238–247.
 25. Thoft, R.A. The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance / R.A. Thoft, J. Friend // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1983. – Vol. 24. – P. 1442–1443.
 26. Crosson, C.E. Epithelial wound closure in the rabbit cornea. A biphasic process / C.E. Crosson, S.D. Klyce, R.W. Beuerman // *Invest. Ophthalmol.* – 1986. – Vol. 27. – P. 464–473.
 27. Gipson, I.K. Actin filaments in normal and migrating corneal epithelial cells / I.K. Gipson, R.A. Anderson // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1977. – Vol. 16. – P. 161–166.
 28. Dua, H.S. The corneoscleral limbus in human corneal epithelial wound healing / H.S. Dua, J.V. Forrester // *Am. J. Ophthalmol.* – 1990. – Vol. 110. – P. 646–656.
 29. Photorefractive keratectomy: Implications of corneal wound healing / S.J. Tuft [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 77. – P. 243–247.
 30. Appearance of immunohistochemically detectable cellular fibronectin and tenascin in the experimental rabbit keratectomy wound / T. Tervo [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1989. – Vol. 30. – P. 149.
 31. Thoft, R.A. Ocular surface epithelium and corneal vascularization in rabbits I. The role of wounding / R.A. Thoft, J. Friend, H.S. Murphy // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1979. – Vol. 18. – P. 85–92.
 32. Pastor, J.C. Epidermal growth factor and corneal wound healing. A multicenter study / J.C. Pastor, M. Calonge // *Cornea*. – 1992. – Vol. 11, № 4. – P. 311–314.
 33. Tumour necrosis factor alpha and interleukin 6 gene expression in keratocytes from patients with rheumatoid corneal ulcerations / J. Prada [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 87. – P. 548–550.
 34. Wilson, S.E. Focus on molecules: Interleukin-1: A master regulator of the corneal response injury / S.E. Wilson, A. Esposito // *Experimental Eye Research*. – 2009. – Vol. 89. – P. 124–125.

*Поступила 21.07.2011 г.
Принята в печать 02.09.2011 г.*

СЕЗОННАЯ ДИНАМИКА ЛИПИДСОДЕРЖАЩИХ И ЛИПИДСИНТЕЗИРУЮЩИХ СТРУКТУР В РАЗЛИЧНЫХ ТОПОГРАФИЧЕСКИХ ОБЛАСТЯХ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА

СОБОЛЕВСКАЯ И.С.

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

Резюме. Человек живет в таких климатических условиях, в которых его кожа постоянно испытывает сезонные изменения.

Липидсодержащие и липидсинтезирующие структуры непосредственно участвуют в процессах терморегуляции кожи, а также выполняют барьерно-защитные функции. Выделяют 3 вида структур, активно продуцирующих и выделяющих жиры и жироподобные вещества. К ним относятся: 1) эпидермис, в процессе ороговения которого образуются липиды так называемого кожного барьера рогового слоя эпидермиса; 2) сальные железы с волосными фолликулами; 3) адипоциты жировой ткани, расположенной в гиподерме (подкожно-жировой клетчатке) и в меньшей степени – в дерме. Эти три группы структур синтезируют, выделяют и аккумулируют жиры, которые различаются по своему химическому строению и, в той или иной степени, обеспечивают физиологические функции и косметические свойства кожи. В данной работе показана сезонная динамика липидсодержащих и липидсинтезирующих структур различных топографических областей кожи человека.

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

Abstract. Man lives in such climatic conditions in which his skin constantly experiences seasonal changes. Lipid-containing and lipid-synthesizing skin structures are involved in the processes of thermoregulation of the skin and also perform the barrier-protective function. 3 types of structures actively producing and secreting fat and fat-like substances are distinguished. Firstly, to them belong adipocytes of fat tissue which is the lipid-skin producer; secondly, keratinocytes, which produce fats in terminal differentiation; and thirdly, sebocytes of oil glands, which produce sebum by means of holocrine secretion.

These three groups of structures synthesize, secrete and accumulate fats, which differ in their chemical structure and to this or that extent, provide for physiological functions and cosmetic properties of the skin. In this paper seasonal dynamics of lipid-containing and lipid-synthesizing structures of different topographic areas of the human skin is shown.

Человек живет в таких климатических условиях, в которых его кожа постоянно испытывает сезонные изменения.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, моб.тел. 8 (033) 697-85-69 – Соболевская И.С.

При изучении системы кожных покровов в сезонной динамике большинство исследователей обращают внимание только на меланоцитарную систему. Общеизвестно, что меланоциты эпидермиса выполняют важную роль в защите организма и кожи от действия ультрафиолетовых лучей и соответственно обеспечивают барьерно-защитные свойства кожи [1-3]. При этом практически без внима-

ния остаются липидсодержащие и липидсинтезирующие структуры, которые непосредственно участвуют в процессах терморегуляции кожи, а также выполняют барьерно-защитные функции. Выделяют 3 вида структур, активно продуцирующих и выделяющих жиры и жироподобные вещества. К ним относятся: 1) эпидермис, в процессе ороговения которого образуются липиды так называемого кожного барьера рогового слоя эпидермиса; 2) сальные железы с волосяными фолликулами; 3) адипоциты жировой ткани, расположенной в гиподерме (подкожно-жировой клетчатке) и в меньшей степени – в дерме. Эти три группы структур синтезируют, выделяют и аккумулируют жиры, которые различаются по своему химическому строению и в той или иной степени обеспечивают физиологические функции и косметические свойства кожи [4].

В связи с этим целью исследования явилось изучение сезонной динамики липидсодержащих и липидсинтезирующих структур кожи человека.

Методы

Материалом исследования явилась кожа 15 трупов мужчин в возрасте от 35 до 60 лет. Вскрытие проводилось в течение 1-2 суток после смерти в морге Управления по Витебской области Государственной службы медицинских судебных экспертиз. Вскрытие производилось в течение года (осень-зима-весна-лето). Объекты получены от 9 доноров в осенне-зимний и 6 в весенне-летний периоды. Все стандартные требования к получению биопсийного материала были соблюдены. Для исследования использовали участки кожи из пяти топографических областей: волосистой части головы, груди, эпигастральной области, межлопаточной области спины, внутренней поверхности бедра.

Для световой микроскопии материал фиксировали в кальций-формоле. Гистологические срезы изготавливали на замораживающем микротоме и окрашивали гистохимическими методами, используя специальные красители для выявления липидов: специфический краситель судан III и IV, Oil Red в изопро-

паноле с последующей докраской гематоксилином, а также судан черный В с докраской квасцовым кармином. Оценку морфологических признаков проводили на светооптическом уровне при увеличении $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$, $\times 630$ и $\times 1000$. Цифровые данные получали с помощью микроскопа Leica DM 2000 с видеопроекционной системой, используя прикладную морфометрическую программу Leica «LAS V3.6».

Оценка гистологической информации осуществлялась с учетом следующих показателей:

1. Количество сальных желез первого, второго и третьего порядков в 10 полях зрения микроскопа (ок.10, об.20).

2. Глубина залегания сальных желез в дерме (мкм).

3. Ширина концевых (секреторных) отделов сальных желез (мкм). В зависимости от размера концевых отделов использовали три размерных класса: малые (251-350 и более мкм), средние (151-250 мкм) и мелкие концевые отделы (0-150 мкм).

4. Процентное содержание дифференцированных себоцитов в концевых отделах сальных желез (%).

5. Диаметр адипоцитов подкожно-жировой клетчатки и дермы (мкм).

6. Интенсивность окраски слоев эпидермиса выражали в условных единицах (полуколичественный метод) по общепринятой пятибалльной системе (0 – отсутствие окраски, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – высокая, 4 – очень высокая, 5 – максимальная степень окраски).

Статистическую обработку данных проводили с помощью прикладных программ MS Excel 2007 и Statistica 6.0. Оценку распределения изучаемых признаков проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка, Колмагорова-Смирнова и Лиллиефорса [5]. При сравнении количественных и качественных признаков в двух группах использовали критерий U Вилконсона-Манна-Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости менее 0,05 ($p < 0,05$). Рассчитывались средняя (M), медиана (Me), размах (Min-Max), межквартильный интервал (25-й и 75-й процентиля), а так-

же 95% доверительный интервал (ДИ) для медианы и средней [5].

Результаты и обсуждение

Результаты исследований показали, что количество сальных желез в осенне-зимний и весенне-летний периоды у людей среднего возраста достоверно не различалось ($p > 0,05$), что может свидетельствовать о постоянном их

содержании с момента закладки и дифференцировки в ходе эмбриогенеза. Вместе с тем, при сравнении показателей количества желез в различных топографических областях были установлены достоверные ($p < 0,01$) различия. При этом максимальное количество желез отмечается в области волосистой части головы и составляет 13,50 единиц (95% ДИ 12,58-14,42), что в 4, 91 раза превышает аналогич-

Таблица 1
Количество сальных желез кожи в пяти топографических областях, ед.

Область	Тип желез	M	Me	95% ДИ для медианы	Min-Max	25-й процентиль	75-й процентиль
Волосистая часть головы	1 порядка	4,25	4,00	3,45-5,05	4,00-5,00	4,00	4,50
	2 порядка	7,75	8,00	6,95-8,55	7,00-8,00	7,50	8,00
	3 порядка	1,50	1,50	0,58-2,42	1,00-2,00	1,00	2,00
	Всего желез	13,50	13,50	12,58-14,42	13,00-14,00	13,00	14,00
Область груди	1 порядка	1,75*	2,00	0,95-2,55	1,00-2,00	1,50	2,00
	2 порядка	1,00*	1,00	-0,30-2,30	0,00-2,00	0,50	1,50
	3 порядка	0,00	0,00	0,00	0,00-0,00	0,00	0,00
	Всего желез	2,75*	2,50	1,23-4,27	2,00-4,00	2,00	3,50
Эпигастральная область	1 порядка	1,00*	1,00	-0,84-2,84	0,00-2,00	0,00	2,00
	2 порядка	0,00	0,00	0,00	0,00-0,00	0,00	0,00
	3 порядка	0,00	0,00	0,00	0,00-0,00	0,00	0,00
	Всего желез	1,00*	1,00	-0,84-2,84	0,00-2,00	0,00	2,00
Межлопаточная область спины	1 порядка	0,50*	0,50	-0,42-1,42	0,00-1,00	0,00	1,00
	2 порядка	0,50*	0,50	-0,42-1,42	0,00-1,00	0,00	1,00
	3 порядка	0,00	0,00	0,00	0,00-0,00	0,00	0,00
	Всего желез	1,00*	1,00	-0,84-2,84	0,00-2,00	0,00	2,00
Внутренняя поверхность бедра	1 порядка	0,50*	0,50	-0,42-1,42	0,00-1,00	0,00	1,00
	2 порядка	0,75*	1,00	-0,05-1,55	0,00-1,00	0,50	1,00
	3 порядка	0,00	0,00	0,00	0,00-0,00	0,00	0,00
	Всего желез	1,25*	1,50	-0,27-2,77	0,00-2,00	0,50	2,00

Примечание: * - достоверное отличие от данных волосистой части головы ($p < 0,01-0,05$).

ные показатели в области груди, в 13,5 раза в животе и спины, и в 10,8 раза в коже внутренней поверхности бедра ($p < 0,01$) (табл. 1).

Процентное соотношение сальных желез первого, второго и третьего порядков пяти топографических областей имеет свои особенности. Так, в области волосистой части головы присутствуют все 3 группы желез, при этом на 25,93-46,30% преобладают железы второго порядка, содержащие 2-3 секреторные доли. В области живота выявляются только железы первого порядка (100%), в коже груди они составляют 63,64% от общего числа, а в области бедра и спины – 40% и 50% соответственно. Стоит отметить, что в межлопаточной области спины и внутренней поверхности бедра отсутствуют железы третьего порядка, а в коже живота – железы второго порядка.

При оценке показателей глубины залегания сальных желез наблюдаются достоверные сезонные различия. Так, в осенне-зимний период по сравнению с весенне-летним сезоном отмечается увеличение глубины залегания желез: в области волосистой части головы и живота – в 1,14 раза ($p < 0,01$), а в коже внутренней поверхности бедра и груди – в 1,02-1,03 раза ($p < 0,01$). Исключение составляет лишь межлопаточная область спины, где глубина залегания сальных желез в 1,04 раза больше ($p < 0,05$) в весенне-летний период. Такую сезонную динамику можно объяснить изменением толщины эпидермиса за счет увеличения количества слоев рогового слоя, а также изменением толщины сетчатого слоя дермы за счет количества и объема волокнистого соединительнотканного компонента.

При изучении топографических особенностей глубины залегания сальных желез в дерме кожи удалось выявить следующие закономерности. Так, в осенне-зимний период в коже волосистой части головы сальные железы располагаются на глубине 1287,43 (95% ДИ 1282,83-1292,03) мкм, что в 1,55-1,56 раза глубже, чем в коже груди и бедра ($p < 0,05$), и в 1,15-1,17 раза выше по сравнению с кожей живота и спины ($p < 0,05$). Параллельно с этим в весенне-зимний период определяется та же закономерность, что и в отношении располо-

жения сальных желез в пяти изучаемых топографических областях. Эти региональные особенности, как и в осенне-зимний сезон, по-видимому, связаны с топографическими особенностями строения кожи этих участков и определяются типом вязи (расположения коллагеновых волокон) дермы и толщиной эпидермиса [1].

При изучении ширины (диаметра) концевых отделов (альвеол) сальных желез были выделены 3 типа: крупные, средние и мелкие альвеолы.

Было установлено, что в четырех топографических областях (голова, грудь, живот, бедро) осенне-зимнего периода имеются незначительные различия в размере крупных концевых отделов ($p > 0,05$). При этом максимальный диаметр концевого отдела отмечается в межлопаточной области спины и составляет 295,07 мкм (95% ДИ 292,84-297,30), что достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в коже волосистой части головы. В коже живота крупные секреторные отделы в холодный сезон отсутствуют, что, по-видимому, связано со снижением дифференцировки себоцитов и соответственно секреторной активности сальных желез и, вероятно, с уменьшением размеров крупных секреторных отделов до показателей средних.

Исследования также показали, что в весенне-летний период отмечается достоверное увеличение диаметра концевых отделов сальных желез в 1,18 раза в грудной области, в 1,03 раза на внутренней поверхности бедра ($p < 0,05$). Параллельно с этим в коже спины отмечалось уменьшение диаметра альвеол в 1,05 раза ($p < 0,05$), а в коже волосистой части головы достоверных отличий не наблюдалось ($p > 0,05$). Особое внимание следует обратить на присутствие в коже живота в теплый сезонный период (весна-лето) секреторных отделов крупного диаметра, размер которых достигал 307,35 мкм (95% ДИ 300,20-314,51).

Ширина альвеол среднего диаметра в осенне-зимний период в волосистой части головы была в 1,04-1,09 раза выше ($p < 0,05$), чем в коже внутренней поверхности бедра и груди, и в 1,14-1,30 раза больше по сравнению с кожей спины и живота ($p < 0,01$).

Результаты, полученные за весенне-летний период, свидетельствуют о достоверном увеличении размеров концевых отделов в коже живота и груди соответственно в 1,19 и 1,18 раза ($p < 0,05$). При сравнении данных, полученных с кожи внутренней поверхности бедра и волосистой части головы в осенне-зимний период, с аналогичными показателями весенне-летнего периода установлено уменьшение размера альвеол в 1,07-1,20 раза ($p < 0,05$). Выявлено полное отсутствие средних по ширине секреторных отделов в коже спины.

Диаметр мелких секреторных отделов в весенне-летний период в коже головы в 1,15-1,17 раза был выше по сравнению с кожей живота и бедра ($p < 0,05$) и в 1,04 раза – кожей спины ($p < 0,05$). Оценка результатов, полученных в осенне-зимний период, показала, что в коже головы и живота происходило сезонное уменьшение диаметра альвеол в 1,07 - 1,19 раза ($p < 0,05$), а в коже спины и бедра - в 1,03-1,05 раза по сравнению с весной и летом ($p < 0,05$). В коже груди достоверных сезонных изменений не наблюдается.

Результаты исследований показали, что процентное содержание активно секреторных (зрелых) клеток концевых отделов сальных желез различных топографических участков в осенне-зимний и весенне-летний периоды было максимальным в коже груди и составляло 86,66% (95% ДИ 86,30-87,02) (весна-лето) - 85,93% (95% ДИ 85,78-86,07) (осень-зима). В коже волосистой части головы процентное содержание секреторных клеток на 2,59% было меньше в весенне-летний период и на 1,51% ниже в осенне-зимний период по сравнению с кожей груди, а в коже внутренней поверхности бедра уменьшалось на 2,5 % и 2,61% соответственно. Следует обратить внимание на статистически достоверное ($p < 0,05$) по сравнению с областью груди снижение доли дифференцированных себоцитов в коже живота и спины в 1,03 раза в осенне-зимний период и в 1,02-1,08 в весенне-летний период ($p < 0,05$). Однако в коже межлопаточной области спины, в отличие от общей закономерности по увеличению процента активных секреторных клеток (голова, грудь, живот, бед-

ро) к весенне-летнему периоду, происходит статистически достоверное снижение доли активно секретирующих себоцитов (83,39%, против 80,21%, $p < 0,05$) (табл. 2).

Наиболее значимые сезонные колебания отмечаются в показателях диаметра адипоцитов подкожно-жировой клетчатки. В связи с этим было проведено детальное изучение этих структур с учетом четырех времен года.

Изучение диаметра адипоцитов гиподермы выявило ряд закономерностей. В течение года изменение размеров клеток проходило в определенной сезонной последовательности. Максимального размера жировые клетки достигали зимой, и их средний диаметр составлял: в коже волосистой части головы 92,37 мкм (95% ДИ 91,93-92,82), в коже груди - 85,17 мкм (95% ДИ 84,70-85,64), спины - 79,47 мкм (95% ДИ 79,12-79,81) и бедра - 86,23 мкм (95% ДИ 85,68-86,78). В то же время, в коже живота зарегистрировано минимальное значение диаметра клеток в этом сезоне - 65,34 мкм (95% ДИ 64,65-66,03).

Вместе с тем, весной наблюдалась тенденция к снижению размеров адипоцитов. При этом лишь незначительное уменьшение отмечено в коже головы и груди (в 1,01-1,03 раза, $p > 0,05$). В то же время, отмечается достоверное снижение диаметра клеток гиподермы внутренней поверхности бедра и спины соответственно в 1,12 и 1,51 раза ($p < 0,05$). В коже живота, напротив, выявлено статистически значимое увеличение (в 1,16 раза, $p < 0,05$) размеров адипоцитов, по сравнению с зимой.

Результаты исследований также показали, что диаметр адипоцитов подкожно-жировой клетчатки летом имел минимальные размеры во всех регионах системы кожного покрова. Сравнение данных летнего сезона с аналогичным показателем зимнего выявило наиболее значимое уменьшение ($p < 0,05$) диаметра клеток в коже груди и бедра (в 1,62-1,68 раза), а также в коже живота и головы (в 1,41-1,46 раза). В гиподерме межлопаточной области спины средний диаметр адипоцитов уменьшался в 1,22 раза ($p < 0,05$).

Осенью отмечалось резкое увеличение размеров липоцитов гиподермы в коже внут-

Таблица 2

**Процентное содержание дифференцированных (зрелых)
себоцитов концевых отделов сальных желез, %**

Область	Время года	M	Me	95% ДИ для ме- дианы	Min-Max	25-й процентиль	75-й процентиль
Волосис- тая часть головы	Весна-лето	84,07	83,66	83,76-84,39	80,05-87,04	82,89	85,26
	Осень-зима	84,48	84,51	84,31-84,65	81,23-88,08	83,37	85,48
Область груди	Весна-лето	86,66* [@]	86,88	86,30-87,02	82,12-91,60	85,94	87,27
	Осень-зима	85,93*	85,99	85,78-86,07	82,15-88,91	85,17	86,65
Эпигастральная область	Весна-лето	84,18 [@]	84,24	83,76-84,61	81,31-87,61	83,13	85,20
	Осень-зима	82,76*	82,85	82,62-82,91	80,39-85,12	82,05	83,50
Межлопаточная область спины	Весна-лето	80,21* [@]	80,21	79,83-80,58	77,10-83,19	79,44	80,81
	Осень-зима	83,39*	83,19	83,21-83,57	80,41-86,72	82,40	84,50
Внутренняя поверхность бедр	Весна-лето	84,16 [@]	84,42	83,80-84,52	80,13-86,22	83,08	85,41
	Осень-зима	83,32*	82,85	83,17-83,48	81,11-87,26	82,44	84,15

Примечание: * - достоверное отличие от данных волосистой части головы; [@] - достоверное отличие от осенне-зимнего периода ($p < 0,01-0,05$).

ренней поверхности бедра по сравнению с летним периодом на 25,66% и в волосистой части головы на 12,19%. В коже эпигастральной области и груди прирост составлял 6,17% и 9,14% соответственно. В коже области спины значимые различия отсутствовали.

Еще одной структурой кожи, которая претерпевает сезонные изменения, является эпидермис. Липиды в нем образуются в результате терминальной дифференцировки кератиноцитов и выявляются в той или иной степени во всех слоях эпидермиса. Совместно с секретом сальных желез поверхностные эпидермальные липиды образуют липидную пленку на поверхности кожи.

В результате исследований было установлено, что в весенне-летний период интенсивность окраски поверхностных липидов

кожи (ПЛК) в коже волосистой части головы составляла 1,50 усл. ед. (95% ДИ 0,62-2,38), что в 1,78-1,89 раза меньше, чем в коже эпигастральной области и внутренней поверхности бедра ($p < 0,05$), и в 4,54 раза больше ($p < 0,05$), чем в коже груди. Следует отметить, что в коже спины ПЛК отсутствуют.

Учитывая то факт, что корнеоциты эпидермиса располагаются в несколько рядов, межклеточные липиды рогового слоя были разделены на поверхностные и глубокие. Анализ интенсивности окраски рогового слоя различных топографических участков, выявил достоверные ($p < 0,05$) изменения по сравнению с кожей волосистой части головы, тогда как между показателями головы и груди не выявлено существенных различий ($p > 0,05$). Максимальное количество жиров отмечалось

в коже живота и внутренней поверхности бедра, а минимальное – в межлопаточной области спины.

В зернистом, шиповатом и базальном слоях выявлялись межклеточные и внутриклеточные липиды. В весенне-летний период в базальном слое во всех топографических областях эпидермальные липиды отсутствовали. В коже груди и бедра интенсивность окраски липидов зернистого слоя в 2-3,03 раза была ниже ($p < 0,05$), по сравнению с волосистой частью головы, тогда как в коже живота значимых различий не отмечено ($p > 0,05$). Зернистый слой кожи спины не содержал эпидермальных липидов. В шиповатом слое максимальное количество липидов отмечалось в волосистой части головы (1,17 усл.ед. (95% ДИ 0,74-1,60)), что в 1,41 раза больше, чем в коже внутренней поверхности бедра. Достоверных различий в других топографических регионах обнаружено не было ($p > 0,05$).

Сравнение данных интенсивности окраски ПЛК весенне-летнего периода с данными осенне-зимнего периода выявило достоверное ($p < 0,05$) уменьшение показателя в 2,68 раза в коже волосистой части головы и в 1,69 раза в коже внутренней поверхности бедра, тогда как между количеством ПЛК живота и спины достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). В коже груди ПЛК отсутствовали.

Осенью и зимой отмечались изменения содержания липидов в роговом слое эпидермиса, при этом в большинстве топографических зон происходило незначительное ($p > 0,05$) увеличение показателя (кожа головы, спины, бедра и груди), а в коже живота – уменьшение в 1,06 раза в поверхностных и в 1,17 раза в глубоких зонах рогового слоя.

Интенсивность окраски жиров в зернистом, шиповатом, в некоторых случаях, и базальном слоях достоверно увеличивалась ($p < 0,05$) в коже головы в 1,13 раза (шиповатый слой), груди в 1,56 раза (зернистый слой) и бедра в 3,03 раза в зернистом и шиповатом слоях, по сравнению с весенне-летним периодом. В остальных случаях видимых изменений не наблюдалось. Однако следует отметить, что в базальном слое области спины и бедра липиды присутствуют в незначитель-

ном количестве (0,22 усл. ед. (95% ДИ -0,12-0,56) и 0,11 усл.ед. (95% ДИ -0,15-0,37)). Это может свидетельствовать об усиленных процессах липидообразования, что обусловлено постоянным механическим стиранием поверхностной липидной пленки в этих регионах и постоянным обновлением жирового материала.

Заключение

Таким образом, наибольшее количество сальных желез у мужчин средней возрастной группы отмечалось на волосистой части головы и составило 13,50 единиц, что соответственно в 4,91-10,80 раза превышает этот показатель в коже груди и внутренней поверхности бедра. Количество желез в осенне-зимний и весенне-летний период оставалось одинаковым.

В коже всех трех топографических областей выявлялись железы всех трех типов (по количеству концевых отделов – 1, 2 и 3 порядков). Наличие и количество желез каждого из типов зависело от участка кожи. В коже волосистой части головы присутствовали все три типа желез, и их количество в течение всего года сохранялось максимальным; в области живота были выражены только железы первого порядка (100%); в межлопаточной области спины и внутренней поверхности бедра отсутствовали железы третьего типа, а в коже живота – железы второго порядка.

Глубина залегания сальных желез различных топографических областей имело выраженную сезонную динамику. В осенне-зимний период глубина залегания желез в 1,02-1,14 раза выше по сравнению с весенне-летним сезоном и оптимального значения достигало на волосистой части головы 1287,43 мкм. Исключение составляла межлопаточная область спины, где железы располагались глубже в 1,04 раза в весенне-летний период.

В коже всех топографических областей выявлялись концевые отделы желез различных размеров: крупные, средние и мелкие альвеолы и их диаметр (ширина) изменялась в зависимости от сезона. В весенне-летний период в коже всех топографических областей концевые

отделы в 1,04-1,20 раза крупнее, чем в осенне-зимний период, за исключением кожи спины, где размеры альвеол оставались практически неизменными в течение всего года. Самые крупные железы находились в области груди и живота, а самые мелкие - в коже бедра.

Количество дифференцированных клеток в альвеолах сальных желез зависело от сезона и топографической области. В преобладающем большинстве случаев удельная доля зрелых себоцитов была выше в весенне-летний период по сравнению с осенне-зимним. В коже груди в течение всего года удельное количество дифференцированных себоцитов сохранялось максимальным и составило 85,93-86,66%, по сравнению с кожей других зон. Напротив, в межлопаточной области спины в весенне-летний период количество зрелых себоцитов снижалось с 83,39% до 80,21%.

Размеры (диаметр) адипоцитов (липоцитов) гиподермы кожи всех топографических областей отличались от таковых дермы. В осенне-зимний период они были более крупными в 1,12-1,68 раза, чем в весенне-летний период, и составляли 74,07-92,37 мкм. Исключением были адипоциты кожи живота, где они в 1,16 раза увеличились в весенне-летний сезон.

Количество липидов эпидермиса (интенсивность их окраски): поверхностных липидов эпидермиса - ПЛК, липидов рогового слоя и липидов базального, шиповатого и зернистого слоев в неоволосенных участках кожи было большим в 1,78-4,54 раза, по сравнению

с волосистой частью головы. В коже всех топографических областей интенсивность окраски липидов эпидермиса в осенне-зимний сезон была в 1,13-3,03 раза большей, чем в весенне-летний период. В коже спины отсутствовали ПЛК. В роговом слое эпидермиса кожи живота и внутренней поверхности бедра отмечалось максимальное количество липидов. Липиды базального слоя эпидермиса всех топографических областей в осенне-зимний сезон были выражены незначительно и отсутствовали в весенне-летний. Зернистый слой кожи спины не содержал липидов. В шиповатом слое волосистой части головы отмечалось максимальное количество липидов.

Литература

1. Мяделец, О.Д. Морфофункциональная дерматология / О.Д. Мяделец, В.П. Адашкевич. – Москва: Медлит, 2006. – 752 с.
2. Кожа / Под ред. А.М. Чернуха, Е.П. Фролова. - Москва: Медицина, 1982. – 236с.
3. Калантаевская, К.А. Морфология и физиология кожи человека / К.А. Калантаевская. – Киев: Здоровье, 1972. – 267 с.
4. Беликова, И.С. Особенности распределения липидсодержащих и липидсинтезирующих структур кожи человека / И.С. Беликова, О.Д. Мяделец, В.Н. Грушин // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: Материалы 65-ой научной сессии сотрудников университета. – Витебск: ВГМУ. – 2010. – С. 457-459.
5. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О.Ю. Реброва. – Москва: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

Поступила 09.08.2011 г.
Принята в печать 02.09.2011 г.

© ФЕДОТОВ Д.Н., МЯДЕЛЕЦ О.Д., 2011

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ, ВЗРОСЛЫХ ЛЮДЕЙ И ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ

ФЕДОТОВ Д.Н., МЯДЕЛЕЦ О.Д.

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

Резюме. В статье представлен материал по сравнительной гистологии надпочечника человека различных возрастных групп. Определены онтогенетические закономерности роста структур надпочечников, содержание липидов и функциональные особенности.

Установлено, что толщина капсулы и клубочковой зоны надпочечника увеличивается от рождения до 30 лет. В геронтологическом периоде резко уменьшается толщина пучковой и сетчатой зон и содержание в них липидов. Наибольшие морфометрические и морфофункциональные показатели наблюдаются в надпочечниках зрелых людей (25–30 лет).

Ключевые слова: надпочечник, кора, мозговое вещество, морфология, возраст.

Abstract. In this article the material concerning comparative histology of human adrenal glands in various age groups is presented. Ontogenetic regularities of adrenal structures growth, lipid content and functional features have been determined.

It has been established that the thickness of the capsule and the glomerular zone of the adrenal gland increases from birth to 30 years. In the gerontological period the thickness of the fascicle and reticular zones and lipid content in them reduce sharply. The greatest morphometric and morphofunctional values are observed in the adrenal glands of mature people (25–30 years).

Несмотря на, казалось бы, большое число микроскопических исследований, посвященных надпочечнику – его интерреналовой и супрареналовой ткани [1, 2, 4, 7], ряд вопросов до сих пор освещается в литературе противоречиво, отрывочно, а на некоторые вопросы нет ответа. Надпочечник по своему строению – это один из наиболее варьирующих органов позвоночных, в связи с его образованием в филогенезе, а соответ-

ственно и в онтогенезе из двух разнородных зачатков [6, 8]. В гистологии остается до сих пор не раскрытый вопрос о соотношении коркового и мозгового вещества в надпочечнике, а именно факторов, от которых оно зависит, то есть возраст, вид, пол или сезонные изменения [3, 13]. Известно из наших исследований и других авторов [5, 9–12], что клубочковой зоне коры свойственны видовые особенности строения, поэтому у каждого биологического вида данная зона имеет свой рисунок строения. По соотношению трех зон коры и их толщины мнения не однозначны, так как эти показатели подвержены в первую очередь сугубо возрастному, а затем видовому аспекту.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, тел. 8 (0212) 24-96-19 – Мяделец О.Д.

Неизбежный процесс старения, которому подвержен всякий животный организм, приводит к существенным структурно-функциональным перестройкам в органах. Эти перестройки не только отражают сам процесс старения, но и компенсаторно-приспособительные изменения в органах и тканях, сопровождающие его. Это тесно взаимосвязанные между собой процессы, и отделить их друг от друга невозможно. При этом наиболее выраженные изменения следует ожидать в тех органах и тканях, которые непосредственно отвечают за адаптацию организма к неблагоприятным факторам внешней и внутренней среды. Чем более надежно в стареющем организме человека обеспечиваются адаптационные процессы, тем устойчивее он становится к неблагоприятным факторам, тем выше у него качество жизни и тем дольше она должна продолжаться. Компенсаторно-приспособительные перестройки в органах и тканях человека и животных при старении изучаются на протяжении достаточно длительного времени. Вместе с тем, недостаточно изучена связь между степенью их выраженности и продолжительности жизни. По логике, наиболее выраженные изменения должны происходить в органах, которые непосредственно отвечают за адаптацию организма к стресс-ситуациям. К таким органам относится в том числе и надпочечник. В имеющейся литературе мы не встретили работ, посвященных сравнению морфологических изменений в надпочечниках у людей разного возраста, в особенности долгожителей.

Целью исследования было проанализировать возрастные особенности микроскопического строения надпочечников человека.

Методы

Исследования проводились в условиях морфологической группы ЦНИЛ и кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «ВГМУ», а также УЗ «Витебская государственная судебно-медицинская экспертиза». Материалом послужили надпочечники ($n=12$) от новорожденных детей, зрелых (25 – 30 лет) и пожилых (55 – 60 лет) людей, а также долгожителей (85 – 95 лет). У новорожденных железы

брались целиком и готовились тотальные гистологические срезы, а у взрослых людей взятие кусочков проводили таким способом, чтобы в них обязательно входили кора и медулла. Материал фиксировали в 10%-ом растворе нейтрального формалина с последующей заливкой в парафин. Гистологические срезы толщиной 3 – 5 – 7 мкм готовили на санном микротоме, а толщиной 7 – 10 мкм изготавливали на замораживающем «Криостат» микротоме фирмы «Microm». Для обзорного изучения препараты окрашивали гематоксилин-эозином, а для выявления липидов – суданом III. Микроскопия проводилась под увеличением $\times 100$, $\times 400$. Проводили микрофотографирование структурных элементов надпочечников при помощи микроскопа «Olympus BX-41» с цифровой фотокамерой системы «Altra₂₀», морфометрические исследования проводили при использовании программы «Cell^A».

Все цифровые данные, полученные при проведении исследований, были обработаны статистически с помощью компьютерной программы Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

У новорожденных детей надпочечники покрыты толстой соединительнотканной капсулой, в составе которой преобладающими являются островки адипоцитов (рис. 1). Ее толщина составляет $70,11 \pm 6,605$ мкм. В капсуле находится большое количество сосудов. Кора надпочечника новорожденных содержит три зоны – клубочковую, пучковую и сетчатую. Клубочковая зона состоит из адренокортицитов полигональной, реже кубической, формы, которые образуют аркады. Толщина зоны составляет $23,26 \pm 3,805$ мкм. Пучковая зона коры надпочечника у новорожденных состоит из кубических, реже призматических эндокриноцитов, образующих тяжи, направленные перпендикулярно к поверхности надпочечника. Толщина данной зоны составляет $152,55 \pm 30,429$ мкм. После пучковой располагается самая наименьшая зона в надпочечнике – сетчатая, которая состоит из эндокриноцитов различной формы, образующих рыхлую сеть. Толщина зоны составляет $16,18 \pm 3,088$ мкм.

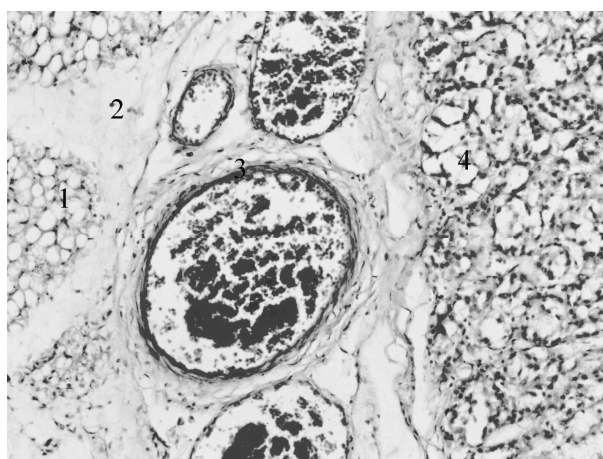


Рис. 1. Соединительнотканная капсула и клубочковая зона надпочечника новорожденного ребенка:
1 – жировая ткань, 2 – рыхлая соединительная ткань, 3 – сосуды, 4 – клубочковая зона.

Следует отметить, что наибольшее содержание суданофильных липидов находится в спонгиозитах пучковой зоны, затем в клубочковой и наименьшее в клетках сетчатой зоны коркового вещества. Толщина коры надпочечника у новорожденных составляет $191,99 \pm 29,579$ мкм. В центре железы располагается мозговое вещество, состоящее из рыхлого скопления и тяжей крупных округлых адреналино- и норадреналиноцитов. В цитоплазме этих двух видов клеток содержатся многочисленные секреторные гранулы. Толщина медуллы у новорожденных в 3,50 раза меньше коры и составляет $54,87 \pm 7,289$ мкм (табл. 1).

У людей зрелого возраста (25–30 лет) капсула надпочечника увеличивается в 1,24

раза. Орган имеет такое же строение, что и у новорожденных, однако клубочковая зона лучше дифференцирована и ее толщина увеличилась в 2,35 раза и составляет $54,65 \pm 3,872$ мкм. Положительная динамика роста наблюдается у пучковой зоны, толщина которой увеличилась в 3,20 раза по сравнению с предыдущим сроком исследования. У данной возрастной группы в пучковой зоне наблюдается большое количество расширенных синусоидных капилляров (рис. 2). Сетчатая зона увеличилась в 3,04 раза, а все корковое вещество – в 3,09 раза.

У пожилых людей (55–60 лет) толщина капсулы составляет $9,03 \pm 1,758$ мкм, при этом у женщин ее волокнистость намного меньше, чем у мужчин. У долгожителей (85 – 95 лет) тол-

Таблица 1

Гистометрические показатели надпочечников у человека в возрастном аспекте

Толщина, мкм	Возраст, лет			
	новорожденные	25 – 30	55 – 60	85 – 95
капсула	$70,11 \pm 6,605$	$87,07 \pm 6,287$	$9,03 \pm 1,758^{**}$	$23,86 \pm 2,345$
клубочковая зона	$23,26 \pm 3,805$	$54,65 \pm 3,872^{*}$	$25,68 \pm 4,701^{*}$	$55,55 \pm 9,667$
пучковая зона	$152,55 \pm 30,429$	$488,92 \pm 41,746^{***}$	$78,84 \pm 5,510^{*}$	$67,52 \pm 5,497$
сетчатая зона	$16,18 \pm 3,088$	$49,16 \pm 3,034^{**}$	$15,63 \pm 1,502^{*}$	$14,71 \pm 0,609$
корковое вещество	$191,99 \pm 29,579$	$592,73 \pm 42,431^{**}$	$120,15 \pm 6,652^{***}$	$137,79 \pm 10,515$
мозговое вещество	$54,87 \pm 7,289$	$151,89 \pm 1,836^{**}$	$61,48 \pm 4,074^{*}$	$58,29 \pm 5,896$

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

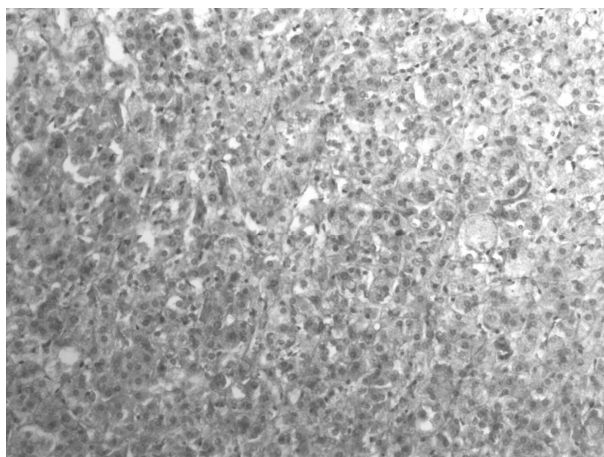


Рис. 2. Пучковая зона коры надпочечника человека 35 лет.

щина капсулы НП увеличивается в 2,65 раза и составляет $23,86 \pm 2,345$ мкм. Кортикоциты клубочковой зоны образуют у пожилых и старых людей клубки. Толщина зоны составляет $25,68 \pm 4,701$ мкм. В зоне часто преобладают сосуды диаметром $15,81 \pm 0,793$ мкм. Клубочковая зона содержит умеренное количество липидов, однако у долгожителей их становится еще больше, и толщина зоны увеличивается в 2,16 раза, составляя $55,55 \pm 9,667$ мкм. Пучковая зона наиболее широкая и богатая липидными включениями из всех зон надпочечника людей. После 55 лет она состоит преимущественно из призматических клеток, и ее толщина составляет $78,84 \pm 5,510$ мкм. У старых людей (долгожителей), по сравнению с пожилыми, в цитоплазме спонгиоцитов липидов значительно меньше. В данной возрастной группе клубочковая зона более богата липидами, чем пучковая (рис. 3). Толщина зоны у старых людей в 1,17 раза меньше, по сравнению с пожилыми и составляет $67,52 \pm 5,497$ мкм. Сетчатая зона у пожилых людей и долгожителей содержит малое количество суданофильных липидов. Форма ее клеток разнообразна – от округлой до конической. Толщина зоны в старческом возрасте значительно не изменяется и составляет $15,63 \pm 1,502$ мкм – у пожилых и $14,71 \pm 0,609$ мкм – у долгожителей. Кортикальное вещество надпочечника к 95 годам увеличивается в 2 раза и

составляет $137,79 \pm 10,515$ мкм, а по сравнению с людьми 25 – 30 лет – уменьшается в 4,30 раза. Мозговое вещество с возрастом уменьшается. У пожилых людей его толщина составляет $61,48 \pm 4,074$ мкм, а у старых – в 1,05 раза меньше и равно $58,29 \pm 5,896$ мкм. В изучаемые возрастные периоды толщина мозгового вещества не превышала толщину пучковой зоны и всего коркового вещества надпочечника.

Заключение

Таким образом, на протяжении постнатального онтогенеза у людей в надпочечнике происходят следующие изменения: 1) увеличивается толщина капсулы от рождения до 35 лет, а потом снижение к 60 годам и небольшому увеличению у долгожителей; 2) увеличиваются толщина клубочковой зоны и содержание в ней липидов до 35 лет, затем снижение показателя к пожилому возрасту и быстрому росту к 95 годам; 3) уменьшается толщина пучковой и сетчатой зон и содержание в них липидов; 4) уменьшается содержание мозгового вещества; 5) во все возрастные сроки кора преобладает над медуллой. Эти все структурно-функциональные перестройки являются изменениями возрастного характера и могут быть расценены как свидетельство снижения реактивности свойств организма. Вместе с тем, увеличение толщины клубочковой зоны и содержания в ней липидов ука-

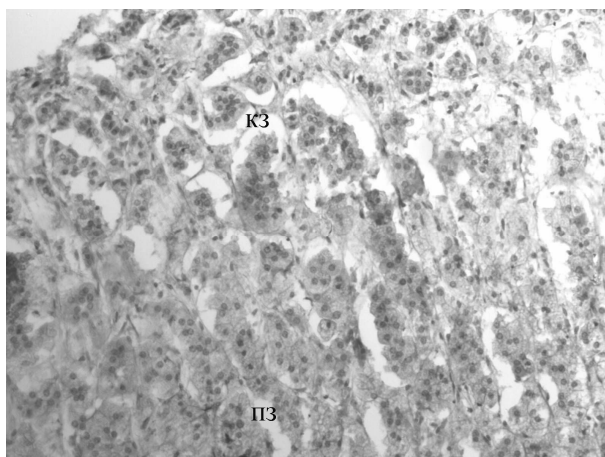


Рис. 3. Гистологическая композиция коркового вещества надпочечника долгожителя:
КЗ – клубочковая зона, ПЗ – пучковая зона.

зывают на адаптивные перестройки органа. Данные предположения не противоречат известному факту морфофункциональной сопряженности зон коры органа и ее соотношение с мозговым веществом надпочечной железы.

Литература

1. Артишевский, А.А. К вопросу о развитии коры надпочечников человека в эмбриональном периоде / А.А. Артишевский // Труды научной конференции, посвящ. памяти заслуженного деятеля науки проф. Г.М. Иосифова. – Воронеж, 1965. – С. 466–469.
2. Безруков, Н.И. О возрастных и сезонных изменениях надпочечников двугорбого верблюда / Н.И. Безруков, Л.Н. Кожевникова // Биол. науки. – 1971. – № 1. – С. 50–53.
3. Влияние повышенных доз глюкокортикостероидов на гистохимические изменения надпочечников и печени у самцов крыс / С.С. Осочук, Д.Н. Федотов, А.И. Жуков, М.С. Косова // Достижения фундаментальной клинической медицины и фармации: материалы 66 науч. сессии сотрудников ун-та, г. Витебск, 27 – 28 янв. 2001 г./ Витебск. гос. мед. ун-т. – Витебск: ВГМУ, 2011. – С. 147–148.
4. Вовченко, М.Б. Особенности строения надпочечных желез крыс в раннем постнатальном периоде в норме и после внутриплодотворного введения антигенов (анатомо-экспериментальное исследование) : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : 14.03.01 / М.Б. Вовченко; Харьков. гос. мед. ун-т. – Харьков, 2002. – 20 с.
5. Вылегжанина, Т.А. Морфофункциональная характеристика метаболических процессов в коре надпочечников в раннем постнатальном онтогенезе / Т.А. Вылегжанина // Актуальные проблемы морфологии: материалы Медунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию БГМУ / под ред. П.Г. Пивченко. – Мн.: БГМУ, 2006. – С. 39–40.
6. Кацнельсон, З.С. Уточненная схема развития надпочечника млекопитающих / З.С. Кацнельсон // Материалы XIV науч. конф. Ленинград. ветеринар. ин-та, Ленинград, 24 – 31 мая 1965 г. – Л., 1965. – С. 189–192.
7. Лазько, М.В. Морфогенез коры надпочечника человека / М.В. Лазько // Морфология. – 2004. – Т. 126. № 4. – С. 68.
8. Сапин, М.Р. Сосуды надпочечных желез / М.Р. Сапин. – М.: Медицина, 1974. – 210 с.
9. Суханов, С.Г. Строение надпочечников у плодов человека, живущего на европейском Севере / С.Г. Суханов, Н.Р. Бунчак // Морфология. – 1993. – Т. 104, № 5 – 6. – С. 77–83.
10. Федотов, Д.Н. Микроморфология тимуса и надпочечников и их коррелятивная связь в раннем постнатальном развитии поросят / Д.Н. Федотов // Верхневолж. мед. журн. – 2007. – № 1–2. – С. 83–84.
11. Федотов, Д.Н. Возрастные структурно-функциональные перестройки надпочечников куницы обыкновенной / Д.Н. Федотов, Ф.Д. Гуков, И.М. Луппова / Ученые записки УО «ВГАВМ». – 2010. – Т. 46, вып. 2. – С. 197–200.
12. Kramer, B. The histology of the adrenal gland of the African elephant, *Loxodonta Africana* / B. Kramer, M. Teixeira, J. Hattingh // South African Journal of Zoology. – 1991. – Vol. 26 (4). – P. 193–198.
13. Stephen, W. The Adrenal Medulla / W. Carmichael Stephen, Susan L. Stoddard. – 1992. – 646 p.

Поступила 26.07.2011 г.

Принята в печать 02.09.2011 г.

КЛИНИКО–ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОСТГРИППОЗНОЙ ПНЕВМОНИИ

ШАРЯКОВ Д.Е.* , СЕМЁНОВ В.М.** , ГОЛУБЦОВ В.В.***

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,

*кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК,**

*кафедра инфекционных болезней,***

*кафедра патологической анатомии****

Резюме. Целью работы было провести сравнительный клинико-лабораторный анализ историй и результатов вскрытий пациентов, умерших от внегоспитальных и постгриппозных пневмоний.

Анализировались истории болезни и протоколов вскрытий 21 пациента, умершего от острых внегоспитальных пневмоний. Вирусная пневмония как осложнение гриппа выявлена у 6 пациентов (28,6%), внегоспитальная пневмония другой этиологии – у 15 (71,4%). У пациентов изучались данные клинических обследований, а также результаты вскрытий и гистологических исследований препаратов лёгких, сердца, почек, мозга.

Установлено наличие и характер ключевых различий в клиническом течении, лабораторных данных, а также в характере патоморфологических и гистохимических изменений у пациентов с внегоспитальными и постгриппозными пневмониями. Выявлены факторы, обуславливающие тяжесть и высокий риск летальности у больных с постгриппозными пневмониями.

У умерших пациентов отмечалась картина шоковых лёгких и почек, а также отёк головного мозга, дистрофические изменения в нейронах и клетках миокарда. Также, сопоставив клинические данные и данные гистологических исследований, можно предположить, что основная масса патологических процессов связана со значительными нарушениями кровообращения в данных органах.

Ключевые слова: *постгриппозная пневмония, H1N1, летальность, морфологические изменения.*

Abstract. The aim of this study was to make a comparative clinical and laboratory analysis of case histories and autopsy results of the patients who had died of metagrippal and community-acquired pneumonias.

We analyzed case histories and autopsy protocols of 21 patients who had died of acute community-acquired pneumonias. Viral pneumonia as a complication of influenza was detected in 6 patients (28,6%), community-acquired pneumonia of other etiology - in 15 patients (71,4%). Clinical examination data, autopsy results and those of microscopic examination of lungs, heart, kidney and brain preparations were studied.

We established the existence and nature of the key differences in the clinical course, laboratory data, as well as in the nature of pathoanatomical and histochemical changes in patients with community-acquired and metagrippal pneumonias. The factors causing the severity and high mortality risk in patients with metagrippal pneumonias were revealed.

In deceased patients the pattern of shock lungs and kidneys, brain swelling, degenerative changes in neurons and myocardium cells were observed. Having compared the clinical examination data and those of histological studies we can suppose that most of the pathological processes are associated with significant circulatory disorders in these organs.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК. Тел. моб.: +375 29 175-05-02, e-mail: a25dmitryi@mail.ru – Шаряков Д.Е.

Проблема диагностики и лечения пневмоний является одной из самых актуальных в современной терапевтической практике. Только за последние 5 лет в Беларуси рост заболеваемости составил 61% [1]. Несмотря на развитие современной фармакотерапии, ежегодное появление новых поколений противовирусных и антибактериальных препаратов, смертность от пневмонии достаточно велика. Так, по данным разных авторов, смертность колеблется от 1 до 50%. По данным Европейского респираторного общества, в странах Европейского союза ежегодно диагностируется более 3 млн, а в США — до 6 млн случаев амбулаторной пневмонии, при этом только 20% случаев заболевания оказываются поводом для госпитализации [2, 3]. В нашей республике летальность за последние 5 лет увеличилась на 52% [1]. По данным Американского торакального общества, в США смертность от внегоспитальных пневмоний достигает 18–20%; Европейское респираторное общество приводит цифры в пределах 10% [4]. В России показатели смертности от внегоспитальных пневмоний колеблются в зависимости от региона: от 15,5 случая в Южном до 52,2 в Северо-Западном федеральном округе на 100 тыс. населения [5]. В 2003 г., по данным Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, от пневмонии умерло 44438 человек, что составило 31,0 случай на 100 тыс. населения; при этом у амбулаторных больных внебольничным воспалением легких летальность обычно не превышает 1%, у госпитализированных пациентов она возрастает до 5–12%, а у больных, требующих интенсивной терапии, — до 20–30% [6].

Изучение протоколов вскрытия умерших от пневмонии за 5 лет в Москве и Санкт-Петербурге показало, что правильный диагноз в течение первых суток после поступления в стационар был установлен менее чем у трети пациентов, в течение первой недели — у 40%. В первые сутки пребывания в стационаре умерло 27% больных. Совпадение клинического и патологоанатомического диагнозов отмечалось в 63% случаев, причем гиподиагностика пневмонии составила 37%, а гипердиагностика — 55% [1].

Летальность от пневмонии сегодня является одним из основных показателей деятельности лечебно-профилактических учреждений. От руководителей ЛПУ и врачей требуется постоянное снижение данного показателя, к сожалению, без учета объективных факторов, приводящих к летальному исходу у различных категорий пациентов. Каждый случай смерти от пневмонии обсуждается на клинико-анатомических конференциях.

Известно, что среди возбудителей пневмоний вирусы составляют до 10% [7, 8]. К числу вирусных пневмоний прежде всего относится гриппозная, а также «атипичная» пневмония и орнитоз.

Гриппозная пневмония возникает в результате вирусного поражения легочной ткани. Во время эпидемий и пандемий гриппа А и В встречаются очень тяжелые вирусные пневмонии. Эти пневмонии характеризуются инфильтрацией межуточной ткани сливными катаральными и серозно-геморрагическими очагами с тенденцией к некрозам и нагноению. Течение их характеризуется тяжелыми явлениями общей интоксикации, тяжелой сосудистой недостаточностью, резкой одышкой, выделением гнойно-слизистой и серозно-кровянистой мокроты. Над легкими отмечаются очаговые притупления, сухие и влажные мелко- и средне-пузырчатые хрипы. Эти пневмонии дают очень высокую летальность. Во время последних эпидемий гриппа поражения легких в огромном большинстве случаев носили характер обычных бронхопневмоний, зависели большей частью от смешанной инфекции и протекали доброкачественно, за исключением случаев, в которых присоединялась стафилококковая инфекция и наблюдалась большая летальность. В ходе пандемии гриппа H1N1 относительная летальность от грипп — ассоциированной пневмонии была невысока, но из-за колоссальной заболеваемости абсолютные цифры были весьма значительны.

В настоящее время в белорусском здравоохранении одним из основных факторов в определении направления терапии является экономическая выгода и эффективность, что способствует выработке четких критериев и показаний для госпитализации больных пнев-

монией, оптимизации терапии с целью получения хорошего конечного результата и снижения летальности меньшими затратами. Поэтому разработка схем для терапии постгриппозных пневмоний является весьма актуальным вопросом.

Целью настоящего исследования стало проведение сравнительного клинико-лабораторного анализа историй и результатов вскрытий пациентов, умерших от внегоспитальных и постгриппозных пневмоний.

Методы

Нами проведён анализ историй болезни и протоколов вскрытий 21 пациента, умершего от острых внегоспитальных пневмоний, из них 47,6% (10 человек) составили женщины и 52,4% (11 человек) - мужчины. Средний возраст пациентов составил 58,43 года. При анализе структуры причин смерти вирусная пневмония как осложнение гриппа выявлена у 6 пациентов (28,6%), внегоспитальная пневмония другой этиологии – у 15 (71,4%). У пациентов изучались данные клинических обследований, а также результаты вскрытий и гистологических исследований препаратов лёгких, сердца, почек, мозга.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы «Statistica 7.0» для биологических исследований. Так как распределение анализируемых признаков в большинстве случаев отличалось от нормального, использовались методы непараметри-

ческой статистики. При сравнении двух независимых выборок применялся критерий Манна-Уитни, двух зависимых – Уилкоксона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Данные описывались в виде медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей (25%; 75%).

Результаты и обсуждение

В результате проведённого анализа было выявлено, что среди всех умерших при поступлении в стационар систолическое артериальное давление у 4 пациентов (19%) было снижено (систолическое артериальное давление ниже 100 мм рт. столба), у 17 пациентов (81%) - нормальное (систолическое артериальное давление выше 100, но ниже 140 мм рт. столба). При этом ни один из умерших не страдал артериальной гипертензией, а также у них не отмечалось повышенного артериального давления на момент поступления (табл. 1).

При статистическом анализе данных в группах умерших и выживших были получены следующие результаты (табл. 2-6).

В ходе статистического анализа было установлено, что в двух сравниваемых группах (умершие и выжившие), у умерших была достоверно нарушена секреторная и фильтрационная функция почек. Диурез в группе умерших снижен относительно группы выживших ($p < 0,01$), при этом протеинурия менее характерна для группы выживших ($p < 0,01$). При сравнении биохимических параметров анали-

Таблица 1

Уровень АД при поступлении и продолжительность лечения

АД при поступлении	Количество	Летальность	Средняя продолжительность лечения у выздоровевших, дни	Средняя продолжительность лечения в общем, дни
САД* <100 мм рт.ст.	23	17,39%	14,85	11,13
140 мм рт.ст. < САД > 100 мм рт.ст.	82	20,73%	16,71	19,88
САД > 140 мм рт.ст.	17	0%	17,79	17,19

Примечание: *САД - систолическое артериальное давление.

Таблица 2

Общие данные, Ме (25-й процентиль;75-й процентиль)

Изучаемые показатели	Умершие	Выжившие
Возраст, лет*	58 (48;69)	47 (36;60)
Дни в стационаре***	4 (3;9,5)	16 (12;23)
Температура при поступлении, °С	37,3 (36,7;38,0)	37,7 (37,0;38,25)
Систолическое АД, мм рт.ст.**	110 (100;120)	120 (105;140)

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Таблица 3

Данные общего анализа крови, Ме (25-й процентиль;75-й процентиль)

Изучаемые показатели	Умершие	Выжившие
Эритроциты, $\times 10^{12}$	4,2(3,5;4,72)	4,2(3,87;4,68)
Hb, г/л	136(108,0;154,0)	136(123,0;152,0)
Лейкоциты, $\times 10^9$	5,5(3,1;8,1)	7,6(5,0;10,2)
СОЭ, мм/ч	40,0(25,0;52,0)	35,0(20,0;47,0)
п/я, %	14(8;28)	12(7;20)
с/я, %	67(38;75)	65(53;72)
Моноциты, %*	2(2;5)	4(3;7)
Лимфоциты, %	16(10;30)	17(9;22)

Примечание: * - $p < 0,05$.

Таблица 4

Данные биохимического анализа крови, Ме (25-й процентиль;75-й процентиль)

Изучаемые показатели	Умершие	Выжившие
Белок, г/л*	58,7(52,0;66,0)	65,6(60,0;70,5)
Мочевина, ммоль/л**	12,5(6,23;19,5)	6,6(5,0;9,1)
Креатинин, ммоль/л**	0,12(0,088;0,171)	0,09(0,08;0,108)
Калий, ммоль/л	3,89(3,5;4,2)	4,0(3,5;4,39)
Кальций, ммоль/л	2,26(2,0;2,31)	2,36(2,21;2,48)
Натрий, ммоль/л*	140,7(138,0;144,3)	138,0(135,0;140,3)
Хлор, ммоль/л	105,5(102,0;109,0)	103,0(97,0;105,0)

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Таблица 5

Данные функционального состояния мочевыделительной системы, Ме (25-й процентиль;75-й процентиль)

Изучаемые показатели	Умершие	Выжившие
Суточный диурез, мл***	1130 (750;1820)	2000 (1400;2500)
Плотность мочи	1016 (1015;1020)	1016 (1012;1019)
Белок в моче, г/л**	0,179 (0,037;0,330)	0 (0;0,12)

Примечание: ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Таблица 6

Данные о проведении ИВЛ

	Количество	ИВЛ
Выжившие	103	13,86%
Умершие	21	76,19%

Примечание: ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

за крови было установлено, что белок в крови у группы умерших ниже, чем в группе выживших ($p < 0,05$), мочевины и креатинина повышены ($p < 0,01$), натрий же повышен у пациентов с благополучным исходом заболевания ($p < 0,05$). Вышеприведённые данные указывают на значимое повреждение почек - полнокровие сосудов, отек, мелкоочаговые кровоизлияния, некроз эпителия почечных канальцев (некротический нефроз).

Также в ходе анализа полученных результатов было установлено, что у пациентов, находящихся на ИВЛ, прогноз по летальности достоверно хуже, чем у пациентов, дышавших самостоятельно ($p < 0,0001$), что не говорит в пользу отказа от ИВЛ, а лишь указывает на необходимость пересмотра используемых режимов и сроков начала инвазивной респираторной поддержки, и свидетельствует о тяжести пациентов, которым проводилась искусственная вентиляция лёгких. При умеренной гипоксемии, при условии достаточного усилия больного, сохраненного сознания и быстрой обратной динамики инфекционного процесса, возможна коррекция оксигенации при помощи простой носовой маски (FiO_2 до 45-50%) или маски с расходным мешком (FiO_2 до 90%). Показания к респираторной поддержке рассматриваются на основании клинической картины с учетом газометрических показателей: нарушение сознания (сопор, кома); нестабильная гемодинамика, признаки дисфункции дыхательной мускулатуры, частота дыхания > 35 /мин; pH артериальной крови $< 7,3$; $PaO_2 / FiO_2 < 250$ мм рт.ст.

Одной из самых сложных проблем может стать вентиляция больного с асимметричным поражением легких (односторонняя пневмония). Использование положительного давления на выдохе (РЕР) в данной ситуации, как правило, неэффективно, и может даже быть вредно. Для того, чтобы расправить альвеолы в пораженном легком, необходим такой уровень РЕЕР, что возможно перерастяжение здоровых альвеол, приводящее к снижению общего комплаенса легких и повышению риска баротравмы. Предложено несколько подходов к улучшению ок-

сигенации у больного с односторонней пневмонией: раздельная вентиляция легких с учетом разного комплаенса и различной потребности РЕЕР в здоровом и больном легком; использование фармакологических препаратов для улучшения соотношения вентиляция/перфузия (альмитрин); периодическое придание больному положения на здоровом боку, что также приводит к улучшению вентиляционно-перфузионного соотношения: меньшая перфузия (за счет гидростатического эффекта) зон легкого с плохой вентиляцией [9].

В ходе анализа гемодинамики у пациентов с внегоспитальными пневмониями при поступлении в стационар можно утверждать, что прогноз гораздо более благоприятный у пациентов с более высоким систолическим артериальным давлением, чем у пациентов с гипотониями ($p < 0,01$).

При гистологическом исследовании органов и тканей пациентов, умерших в результате вирусных пневмоний, общие изменения заключались в нарушении кровообращения в виде расширения и полнокровия сосудов, стаза в сосудах микроциркуляторного русла, повышения сосудистой проницаемости с развитием мелкоочаговых периваскулярных кровоизлияний в тканях различных органов, межуточного отека.

При вирусных пневмониях в стенке трахеи и бронхов наблюдалась морфологическая картина некротического трахеобронхита с геморрагическим компонентом и с наличием в составе воспалительного инфильтрата, преимущественно лимфоцитов (рис. 1, 2). В ткани легких - геморрагическая интерстициальная пневмония с наличием в интерстиции полнокровия сосудов, отека, воспалительной инфильтрации лимфоцитами, в просвете альвеол определялись отечная жидкость и розовые гиалиноподобные структуры (рис. 3, 4). В случаях микст-инфекции (присоединение бактериальной флоры) появлялся воспалительный инфильтрат не только в интерстиции, но и в просвете альвеол, состоящий преимущественно из лейкоцитов.

В ткани головного мозга таких умерших наблюдался периваскулярный и перицеллю-

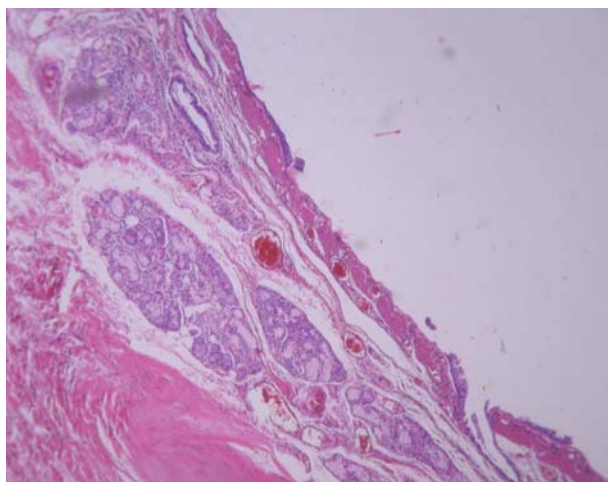


Рис. 1. Патоморфологические изменения в трахее.

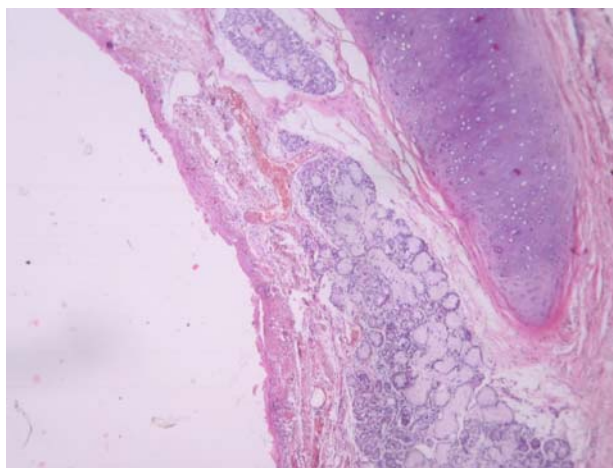


Рис. 2. Патоморфологические изменения в главном бронхе.

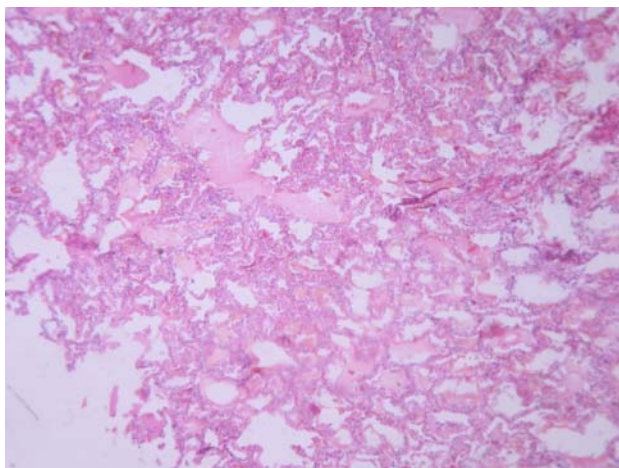


Рис. 3. Патоморфологические изменения в лёгком – серозно-геморрагический компонент.

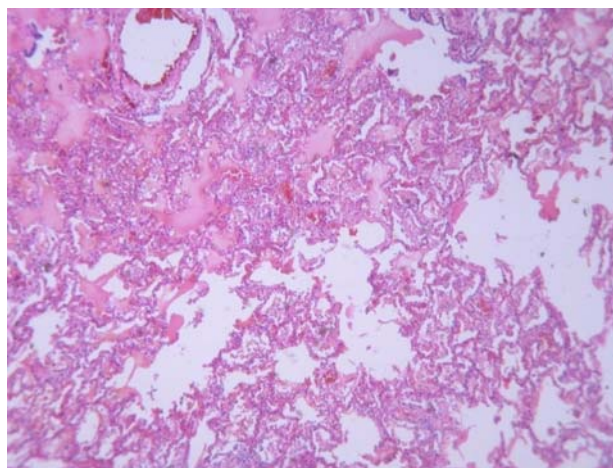


Рис. 4. Патоморфологические изменения в лёгком – интерстициальный компонент.



Рис. 5. Головной мозг - периваскулярное кровоизлияние.

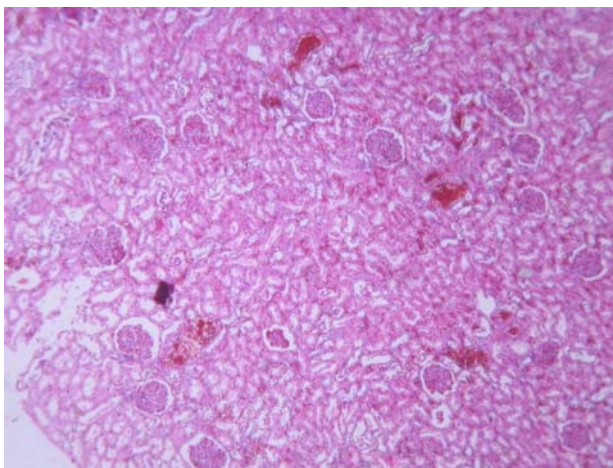


Рис. 6. Патоморфологические изменения в почках – межуточный отёк, дистрофия.

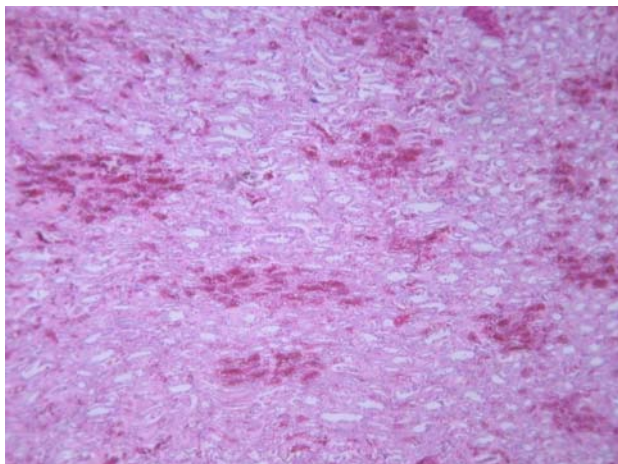


Рис. 7. Патоморфологические изменения в почках – периваскулярный отёк, кровоизлияния.

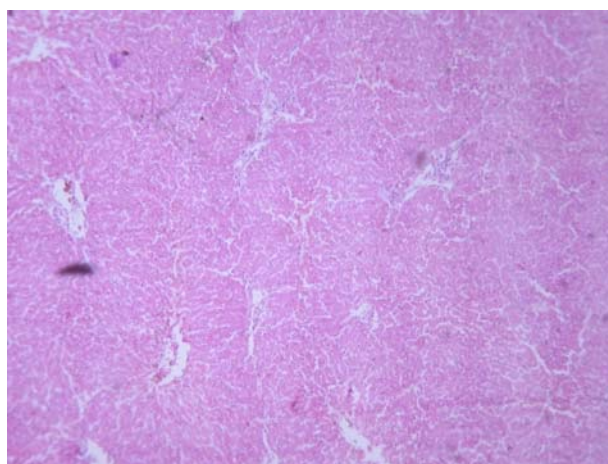


Рис. 8. Патоморфологические изменения в печени - полнокровие, дистрофия.

лярный отек, мелкоточечные периваскулярные кровоизлияния, дистрофические изменений нейронов (рис. 5). В сердце определялся межуточный отек, дистрофия кардиомиоцитов. В почках - межуточный отек, мелкоочаговые кровоизлияния, полнокровие сосудов мозгового слоя, массивный некроз эпителия почечных канальцев (некротический нефроз, морфологический эквивалент острой почечной недостаточности) (рис. 6).

В случаях бактериальных пневмоний сохранялись в основном те же признаки нарушения кровообращения, как и при вирусных пневмониях, за исключением отсутствия периваскулярных кровоизлияний. В трахее и бронхах наблюдался преимущественно гнойный или слизисто-гнойный бронхит с дистрофическими изменениями и слущиванием в их просвет эпителия слизистой. В отличие от вирусных поражений, отсутствовали некротические изменения эпителия слизистой трахеи и бронхов, а также геморрагический компонент поражения. Воспалительный экссудат обнаруживался в просвете альвеол, а не в межуточной ткани легких, и состоял преимущественно из лейкоцитов. Как правило, отсутствовал и геморрагический характер

воспаления, характерный для вирусных пневмоний.

В ткани головного мозга умерших от бактериальных внегоспитальных пневмоний определялся периваскулярный и перицеллюлярный отек, дистрофические изменения нейронов. В сердце - межуточный отек, дистрофия кардиомиоцитов. В почках также был выявлен межуточный отек, белковая дистрофия эпителия канальцев и лишь в отдельных канальцах - некротические и некробиотические изменения эпителия.

Заключение

Исходя из представленных данных можно заключить, что у умерших пациентов отмечалась картина шоковых лёгких и почек, а также отёк головного мозга, дистрофические изменения в нейронах и клетках миокарда. Также, сопоставив клинические данные и данные гистологических исследований, можно предположить, что основная масса патологических процессов связана со значительными нарушениями кровообращения в данных органах.

Особенностью морфологических изменений в органах при вирусных пневмониях, в

отличие от бактериальных, является повышение сосудистой проницаемости с наличием периваскулярных кровоизлияний в тканях различных органов, некротические изменения слизистой дыхательных путей с геморрагическим компонентом, развитие межочечных интерстициальных геморрагического характера пневмоний, преобладание в составе воспалительного инфильтрата лимфоцитов, массивный некроз эпителия почечных канальцев.

Учитывая нарушения гемодинамики, наблюдающиеся у больных пневмониями, необходимо использование в терапии пневмоний препаратов, стабилизирующих гемодинамику и улучшающих кровообращение наряду с проводимой антибиотикотерапией.

Литература

1. Сорока, Н.Ф. Актуальность проблемы пневмоний / Н.Ф. Сорока, М.А. Савченко // Пропедевтика внутренних болезней [Электронный ресурс]. – 2002. – Режим доступа: <http://www.plaintest.com/pulmonology/urgency>. - Дата доступа: 13.07.2011.
2. Чучалин, А.Г. Пневмония / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Л.С. Страчунский. - М.: МИА, 2006. – 464с.
3. Ortqvist, A. Treatment of community-acquired lower respiratory tract infections in adults / A. Ortqvist // Eur. Respirat. J. - 2002. - Vol. 20, Suppl. 36. - P. 40–53.
4. Парсонз, П. Э. Секреты пульмонологии / П.Э. Парсонз, Д.Э. Хеффнер Д. Э.; под общ.ред. О. Ф. Колодкиной. - М.: МЕДпресс-информ, 2004. - 647 с.
5. Чучалин, А. Г. Белая книга «Пульмонология» / А.Г. Чучалин. - М.: МИА, 2003. – 67с.
6. Guidelines for management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity antimicrobial therapy, and prevention. The official statement of the American Thoracic Society was approved by the ATC board of directors / M.S. Niederman [et al.] // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. - 2001. - Vol. 163. - P. 1730–1754.
7. Новиков, Ю.К. Этиология, степень тяжести и лечение внебольничной пневмонии / Ю.К. Новиков // Рус.мед. журн. - 2006. - Т. 14. - № 7. - С. 537–543.
8. Синопальников, А. И. Тяжелая внебольничная пневмония: этиологическая структура / А.И. Синопальников // Антиб. и химиотер. - 2001. - № 6. - С. 6–11.
9. Dreyfuss, D. Comment ventiler un patient atteint de pneumopathie unilatérale / D. Dreyfuss, Djedaini // Ventilation artificielle. Principes et applications. Collection Reanimation. – Paris: Arnette Blackwell, 1994. - P.361-366.

Поступила 20.07.2011 г.
Принята в печать 02.09.2011 г.

© СИВАКОВ В.П., ПОДПАЛОВ В.П., 2011

«ПРЕГИПЕРТЕНЗИЯ» - НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ ТРАДИЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ДАЛЬНЕЙШЕМ (ДАННЫЕ ДЕСЯТИЛЕТНЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

СИВАКОВ В.П. *, ПОДПАЛОВ В.П. **

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра поликлинической терапии,*
кафедра терапии № 1 ФПК и ПК***

Резюме. Проведено исследование 224 лиц с нормальным артериальным давлением, которое длилось десять лет. Были сформированы две группы: первая состояла из 86 человек с оптимальным артериальным давлением, вторая группа состояла из 138 человек с «прегипертензией» (JNC VII).

Были изучены традиционные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: возраст, пол, ЧСС, ПВЧС, ИМТ, липидный спектр крови. Кроме того, были изучены и другие факторы: образование, характер труда, статус курения, статус употребления алкоголя, физическая активность, наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, семейное положение.

Было выявлено, что у лиц с «прегипертензией» за весь период исследования клиническая артериальная гипертензия развилась на 22,1% больше, чем у лиц с оптимальным артериальным давлением.

По данным нелинейной бинарной логистической регрессии определены наиболее значимые факторы риска: ЧСС, ИМТ, общий холестерин.

Ключевые слова: «прегипертензия», факторы риска, развитие, артериальная гипертензия.

Abstract. The research of 224 persons with normal arterial blood pressure which lasted for ten years has been carried out. Two groups have been composed: the first consisted of 86 persons with the optimal arterial blood pressure; the second group was made up of 138 persons with «prehypertension» (JNC VII).

Traditional risk factors of cardiovascular diseases development have been studied: age, sex, heart rate, threshold of salt sensitivity, body mass index, lipid blood spectrum. Besides, other factors have been studied: education, occupation, smoking, alcohol consumption, physical activity, cardiovascular diseases heredity, marital status.

It has been revealed, that in persons with «prehypertension» during the whole period of research clinical arterial hypertension has developed by 22,1% more often than in persons with optimal arterial blood pressure.

On the basis of the data of nonlinear binary logistical regression the most significant risk factors have been determined: heart rate, body mass index, total cholesterol.

На протяжении многих лет всесторонне обсуждается проблема «неоптимального» артериального давления

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

(АД), при котором уже существует риск развития клинической артериальной гипертензии (АГ) и сердечно-сосудистых осложнений, связанных с наличием данного заболевания [4, 15].

Согласно современным представлениям, цифры нормального артериального давления разграничены на три градации: оптимальное,

нормальное и высокое нормальное (в соответствии с Европейскими рекомендациям ESH/ESC, 2007) [4]. В данных рекомендациях оптимальное артериальное давление считается менее 120/80 мм рт. ст. Для того чтобы подчеркнуть важность данной проблемы, в Североамериканских рекомендациях JNC-VII (2003) было введено понятие «прегипертензия», что соответствует диапазону артериального давления в пределах от 120/80 мм рт. ст. до 139/89 мм рт. ст. [15] (также оптимальным считается артериальное давление менее 120/80 мм рт. ст.), а выше данного предела цифры артериального давления позиционируются как «клиническая артериальная гипертензия».

Целью нашего исследования явилась оценка традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с оптимальными цифрами артериального давления и лиц с «прегипертензией» и, кроме того, выявление тех факторов риска, при наличии которых достоверно увеличивается риск развития «клинической артериальной гипертензии» в дальнейшем.

Методы

Было проведено первое проспективное исследование и ещё два исследования с интервалом в пять лет, где анализировались данные 224 человек, у которых цифры артериального давления не превышали 140/90 мм рт. ст. (данные пациенты были прослежены на протяжении десяти лет).

По результатам проведённого исследования были сформированы две группы для дальнейшего анализа: первая группа - 86 человек с оптимальными цифрами артериального давления (артериальное давление менее 120/80 мм рт. ст.), и вторая группа, которая состояла из 138 человек с «прегипертензией» (диапазон артериального давления 120/80-139/89 мм рт. ст.).

Исследование начиналось с заполнения регистрационной карты пациента, где указывались паспортные данные, пол, возраст, данные из амбулаторной карты, антропометрические данные, анамнез, семейный анамнез, семейное положение, характер профессиональной занятости, образование, данные объектив-

ного обследования, данные электрокардиографии, данные лабораторных исследований.

При проведении исследования всем пациентам неоднократно измерялось артериальное давление ртутным сфигмоманометром согласно общепринятым рекомендациям, при необходимости пациенты проходили дообследование с использованием стандартных методов исследования, а также применялись нагрузочные пробы (ортостатическая, информативная и велоэргометрическая).

В исследовании приведён анализ базовых данных первого проспективного исследования по факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а именно: возраст, пол, частота сердечных сокращений (ЧСС), порог вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧС), индекс массы тела (ИМТ), общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), триглицериды.

Кроме того, были проанализированы данные социально-поведенческого характера: образование, характер трудовой занятости, статус курения, статус употребления алкоголя, физическая активность и факт отягощённой наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям, семейное положение.

Порог вкусовой чувствительности к поваренной соли определялся по модифицированной методике R.I. Henkin. На переднюю треть языка в возрастающей концентрации по капле наносился раствор поваренной соли. Раствор поваренной соли получали при её разведении в дистиллированной воде. Концентрация раствора от 0,03125 до 2% каждый раз повышалась в два раза, за порог вкусовой чувствительности принималась та концентрация раствора, при которой пациент впервые почувствовал солёный вкус.

Индекс массы тела считался нормальным при значении, не превышающем 24,9 кг/м²; избыточный вес определялся в пределах от 25 до 29,9 кг/м²; ожирение – более 30,0 кг/м².

Низкая физическая активность диагностировалась, когда обследуемый более 5 часов сидел на рабочем месте и при активном отдыхе менее 10 часов в неделю.

Статус курения определялся как: лица некурящие; лица, курившие в прошлом; лица, выкуривающие до 19 сигарет/сутки; лица, выкуривающие более 19 сигарет/сутки.

Статус употребления алкоголя: лица, не употребляющие алкоголь; не злоупотребляющие алкоголем (24 г чистого алкоголя в сутки для мужчин и 16 г чистого алкоголя для женщин или для мужчин с небольшой массой тела); злоупотребляющие алкоголем (более чем 24 г чистого алкоголя в сутки для мужчин и более чем 16 г чистого алкоголя для женщин или для мужчин с небольшой массой тела).

Статистический анализ полученных результатов исследования проводился при использовании пакетов для статистической обработки данных Statistica 8 (базовый статистический анализ, непараметрические методы, логарифмическая трансформация данных) и SPSS PASW Statistics 18 (нелинейная бинарная логистическая регрессия).

Сравнение по двум несвязанным выборкам проводилось при помощи непараметрической статистики: U-тест Манна и Уитни, минимальный уровень критической достовер-

ности $p < 0,05$ (для статистической обработки данные по факторам риска подготавливались при помощи логарифмической трансформации анализируемых параметров).

Для определения наиболее значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний применялся метод нелинейной бинарной логистической регрессии (вычислялся коэффициент β и его стандартное отклонение, статистика χ^2 - Вальда и достоверность).

Результаты и обсуждение

При анализе данных проведённого исследования были выявлены достоверные различия по традиционным факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые приведены в таблице 1.

Согласно таблице 1, лица с «прегипертензией» по сравнению с группой лиц с оптимальными цифрами артериального давления отличались более старшим возрастом ($p < 0,05$), имели более низкий порог вкусовой чувствительности к поваренной соли ($p < 0,01$) и большую распространённость уровня поро-

Таблица 1

Сравнение традиционных факторов риска у лиц с оптимальным артериальным давлением и лиц с «прегипертензией» по JNC-VII (2003)

Фактор	Оптимальное АД	Прегипертензия	Р*
	n=86	n=138	
Возраст, лет	35,5±1,3	39,5±1,1	$p < 0,05$
Мужчины, %	60,5 %	60,9 %	$p > 0,05$
Женщины, %	39,5 %	39,1 %	$p > 0,05$
САД, мм рт. ст.	118,0±0,4	129,5±0,5	$p < 0,001$
ДАД, мм рт. ст.	77,4±0,5	81,8±0,5	$p < 0,001$
ЧСС, уд. в мин	67,6±0,8	72,2±0,7	$p < 0,001$
ПВЧС, у.е.	0,477±0,045	0,528±0,033	$p < 0,05$
ПВЧС $\leq 0,25$ %	54,6 %	36,9 %	$p < 0,01$
ИМТ, кг/м ²	23,9±0,3	26,4±0,4	$p < 0,001$
Общий холестерин, ммоль/л	5,68±0,10	5,98±0,08	$p < 0,05$
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,39±0,03	1,35±0,02	$p > 0,05$
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,81±0,09	4,12±0,08	$p < 0,05$
Триглицериды, ммоль/л	1,07±0,04	1,13±0,04	$p > 0,05$

Примечание: * - U-тест Манна и Уитни, минимальный уровень критической достоверности $p < 0,05$.

га вкусовой чувствительности к поваренной соли «ниже среднего уровня» ($p < 0,01$).

Кроме того, у лиц с «прегипертензией» отмечается достоверно более высокий индекс массы тела по сравнению с группой лиц с оптимальными цифрами артериального давления ($p < 0,001$), а также более высокие цифры общего холестерина ($p < 0,05$) и холестерина на липопротеидов низкой плотности ($p < 0,05$).

Однако по полу, холестерину липопротеидов высокой плотности и уровню триглицеридов группы не достигли критического уровня статистической достоверности.

По факторам риска социально-поведенческого характера в исследуемых группах достоверных различий выявлено не было.

Выявленные достоверные различия указывают на неоднородность группы лиц с нормальными цифрами артериального давления по распространенности факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии.

Большая распространенность традиционных факторов риска в группе лиц с «прегипертензией» способствует повышению вероятности роста артериального давления в дальнейшем и развития клинической артериальной гипертензии в дальнейшем.

При последующем анализе данных в группе лиц с «прегипертензией» подтверждается большая распространенность клинической артериальной гипертензии в дальнейшем.

Данные распределения обследованных лиц по факту развития клинической артериальной гипертензии в дальнейшем приведены в таблице 2.

Как видно из представленной таблицы 2, на основании проведенного десятилетнего

исследования у обследованных лиц с «прегипертензией» была выявлена большая распространенность клинической артериальной гипертензии, а именно на 22,1% больше, чем у лиц с оптимальными цифрами артериального давления ($p < 0,0008$).

Результаты проведенного нами исследования подтверждаются данными D.M. Lloyd-Jones [10] и A. Mogan и соавт. [11], которые работают в данном направлении и также указывают на большую распространенность клинической артериальной гипертензии в дальнейшем у лиц с уровнем цифр артериального давления, которые соответствуют «прегипертензии».

Согласно нашему исследованию, клиническая артериальная гипертензия у лиц с «прегипертензией» развилась в 61,6% случаев, в отличие от группы лиц с оптимальными цифрами артериального давления, где распространенность клинической артериальной гипертензии в дальнейшем составила 39,5% случаев.

Наши данные согласуются с данными некоторых исследователей, которые указывают, что развитие клинической артериальной гипертензии происходит у 2/3 лиц с предшествующей «прегипертензией» [11].

Следующим шагом в нашем исследовании явилось выявление наиболее значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые были определены при помощи построения уравнения нелинейной бинарной логистической регрессии.

Наиболее значимые традиционные факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии, рассчитанные при использовании

Таблица 2

Распределение обследованных лиц с оптимальным артериальным давлением и лиц с «прегипертензией» по факту развития артериальной гипертензии

Всего обследованно 224 человека			
	Не развилась АГ	Развилась АГ	% лиц с развившейся АГ
Оптимальное АД (n=86)	52 человека	34 человека	39,5 %
Прегипертензия (n=138)	53 человека	85 человек	61,6 %
$\Delta 22,1 \%, p < 0,0008$			

нелинейной бинарной логистической регрессии, представлены в таблице 3 (приведена заключительная модель).

В работе С. Borghi и соавт. [5] показана достоверная связь между наличием гиперхолестеринемии и развитием артериальной гипертен-

Таблица 3

Наиболее значимые традиционные факторы риска, рассчитанные при использовании нелинейной бинарной логистической регрессии

Фактор риска	beta	S.E.	χ^2 -Вальда	Достоверность
ЧСС	0,072	$\pm 0,020$	12,706	$p < 0,001$
ИМТ	0,173	$\pm 0,045$	14,767	$p < 0,0001$
Общий холестерин	0,351	$\pm 0,169$	4,286	$p < 0,039$
Константа	- 10,915	$\pm 2,147$	25,844	$p < 0,0001$
Параметры модели	χ^2 -Вальда = 39,191; df = 3; $p < 0,0001$			

Как видно из таблицы 3, наиболее значимыми факторами риска в нашем исследовании явились: частота сердечных сокращений ($p < 0,001$), индекс массы тела ($p < 0,0001$), общий холестерин ($p < 0,039$).

Повышенная частота сердечных сокращений в покое является признанным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [17], их осложнений [4] и смертности от этих заболеваний [6]. Однако до настоящего времени негативный фактор высоких цифр частоты сердечных сокращений не нашёл своего места при стратификации риска в рекомендациях по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией. Кроме того, выявлено, что частота сердечных сокращений является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний [12].

В нашем исследовании определено, что одним из значимых факторов риска является избыточная масса тела, данный факт подтверждается и в ряде исследований, в которых показано, что у лиц с «прегипертензией» повышенная масса тела встречается довольно часто [7, 8]. Кроме того, найдена линейная зависимость между «прегипертензией» и избыточной массой тела [16].

Нарушение липидного обмена является одним из традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [9].

у лиц с высокими нормальными цифрами артериального давления. Также данная связь была отмечена и у лиц с нормальными цифрами артериального давления, у которых в дальнейшем развилась артериальная гипертензия [13].

Артериальная гипертензия является заболеванием мультифакторной природы, и концепция факторов риска при данной патологии постоянно дорабатывается (выявляются новые факторы риска и уточняется роль уже известных) [3]. В этом плане разрабатываются новые подходы к определению суммарного сердечно-сосудистого риска и проводится внедрение данных разработок в практику здравоохранения [1, 2].

Заключение

1. По данным проведённого исследования, в группе лиц с «прегипертензией» в сравнении с группой лиц с оптимальными цифрами артериального давления отмечаются следующие различия: больший возраст ($p < 0,05$), более высокая частота сердечных сокращений ($p < 0,001$), более низкий порог чувствительности к поваренной соли ($p < 0,05$), более высокий индекс массы тела ($p < 0,001$), более высокие показатели общего холестерина ($p < 0,05$) и холестерина липопротеидов низкой плотности ($p < 0,05$).

2. При анализе выявлена большая распространенность традиционных факторов риска, которые способствуют развитию АГ в дальнейшем в группе лиц с «прегипертензией» по сравнению с группой оптимального АД: 61,6% и 39,5% соответственно (Δ 22,1%, $p < 0,0008$).

3. Наиболее значимыми факторами риска, по данным нелинейной бинарной логистической регрессии, явились: частота сердечных сокращений ($p < 0,001$), индекс массы тела ($p < 0,0001$) и общий холестерин ($p < 0,039$).

4. Данные нелинейной бинарной логистической регрессии могут лечь в основу построения прогностических моделей индивидуального риска развития АГ у данного контингента лиц.

5. Данные проведенного исследования целесообразно учитывать при планировании профилактических мероприятий среди населения.

Литература

1. Мамедов, М.Н. Оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых лиц трудоспособного возраста: уроки исследования КРОССВОРД / М.Н. Мамедов, А.Д. Деев // Кардиология. – 2008. – Т. 48, № 10. – С. 28-33.
2. Оганов, Р.Г. Новый способ оценки индивидуально-сердечно-сосудистого риска для населения России / Р.Г. Оганов, С.А. Шальнова, А.М. Калинкина, А.Д. Деев, О.С. Глазачёв, Е.И. Гусев, И.А. Беляева, А.М. Сударев // Кардиология. – 2008. – Т. 48, № 5. – С. 87-91.
3. Сидоренко, Г.И. Прегипертензия (перспективы исследований) / Г.И. Сидоренко // Кардиология в Беларуси. – 2009. – № 2 (03). – С. 69-75.
4. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the ESH and ESC // Hypertension. – 2007. – Vol. 25, № 6. – P. 1105-1187.
5. Borghi, C. Serum cholesterol levels? Blood pressure response to stress and incidence of stable hypertension in young subjects with high normal blood pressure / C. Borghi, M. Veronesi, S. Bacchelli, D.D. Esposti, E. Cosentino, E. Ambrosioni // J. Hypertension. – 2004. – Vol. 22. – P. 265-272.
6. Gouloupoulou, S. Hemodynamics responses and linear non-linear dynamics of cardiovascular autonomic regulation following supramaximal exercise [Electronic resource] / S. Gouloupoulou // Eur. J. Appl. Physiol. – 2008. – Mode of access: <http://ncbi.nlm.nih.gov>. – Date of access: 05.09.2011.
7. Israeli, E. Prehypertension and obesity in adolescents / E. Israeli, T. Schochat, Z. Korzets, D. Terek-Manova, J. Bernheim, E. Golan // Am. J. Hypertens. – 2006. – Vol. 19. – P. 708-712.
8. Kotchen, Th. Obesity-Related Hypertension: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Management / Th.A. Kotchen // American Journal of Hypertension. – 2010. – Vol. 23. – P. 1170-1178.
9. Lewington, S. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex and blood pressure: a meta-analysis of individual participant data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths / S. Lewington, G. Whitlock, R. Clarke, P. Sherliker, J. Emberson, J. Halsey // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 1829-1839.
10. Lloyd-Jones, D.M. Cardiovascular Risk Prediction Basic Concepts, Current Status, and Future Directions / D.M. Lloyd-Jones // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – P. 1768-1777.
11. Moran, A. Future cardiovascular disease in China: Markov model and risk factor scenario projections from coronary heart disease policy model-China / A. Moran, D. Gu, D. Zhao, P. Coxson, Y.C.I. Wang, Ch-Sh. Chen, J. Liu, J. Cheng, K. Bibbins-Domingo, Yu-M. Shen, J. He, L. Goldman // Circulation: cardiovascular quality and outcomes. – 2010. – Vol. 3. – P. 243-252.
12. Paul, L. Resting heart rate pattern during follow-up and mortality in hypertensive patients / L. Paul, C.E. Hastie, W.S. Li, C. Harrow, S. Muir, J.M.C. Connell, A.F. Dominiczak, G.T. McInnes, S. Padmanabhan // Hypertension. – 2010. – Vol. 55. – P. 567-574.
13. Practice Guidelines for Primary Care Physicians: 2003 ESH/ESC. Hypertension Guidelines // J. Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P. 1779-1786.
14. Qureshi, A.I. Is prehypertension a risk factors for cardiovascular diseases? / A.I. Qureshi, J.F. Kirmani, A.A. Divani, Y. Mohammad // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 1859-1863.
15. Seventh report of the joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure // Hypertens. – 2003. – Vol. 42. – P. 1206-1252.
16. Sharabi, Y. Susceptibility of the influence of weight on blood pressure in man versus women: lessons from a large-scale study of young adults / Y. Sharabi, I. Grotto, M. Huerta, E. Grossman // Am. J. Hypertens. – 2004. – Vol. 175. – P. 404-408.
17. Tverdal, A. Heart rate and mortality from cardiovascular causes: a 12 year follow-up study 379843 men and women aged 40-45 years / A. Tverdal, B. Martin, J.T. Solomen // Europ. Heart J. – 2008. – Vol. 29 (22). – P. 2772-2781.

Поступила 28.07.2011 г.

Принята в печать 02.09.2011 г.

© КОЗЛОВСКИЙ В.И., ДУБАС И.О., 2011

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОРТОСТАТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ВНЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

КОЗЛОВСКИЙ В.И., ДУБАС И.О.

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

Резюме. Статья посвящена оценке взаимосвязи патологических ортостатических реакций (ПОР) с повышенной агрегацией лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии (ЛТС), низкой деформируемостью эритроцитов (ДЭ) и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) II степени и внегоспитальной пневмонией (ВП). Установлено, что у пациентов с АГ II степени и ВП отмечалась достоверно более высокая по сравнению с данными у больных с АГ II степени без ВП частота ПОР, наличие которых ассоциировано с более выраженной агрегацией ЛТС и низкой ДЭ, что в последующем является причиной учащения поражений жизненно важных органов. Таким образом, выявляя ПОР у больных с АГ II степени и ВП, авторы доказали необходимость исследования агрегации ЛТС и ДЭ. Кроме того, при ПОР рационально включение в комплекс лечения лекарственных средств, снижающих агрегацию ЛТС и улучшающих ДЭ для предупреждения развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

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

Abstract. This article is devoted to the correlation estimation of pathological orthostatic reactions (POR) with an increased aggregation of the suspension of leukocytes and platelets (SLP), low erythrocyte deformability (ED) and the development of unfavourable cardiovascular events (CVE) in patients with arterial hypertension (AH) of the 2nd degree and community-acquired pneumonia (CAP). It has been determined that the patients with AH of the 2nd degree and CAP had reliably higher frequency of POR compared with the data of the patients with AH of the 2nd degree without CAP, the presence of which was associated with higher aggregation of the SLP and low ED, that subsequently resulted in more frequent damage of vitally important organs. Thus, revealing POR in patients with AH of the 2nd degree and CAP, the authors proved that it was necessary to study the aggregation of the SLP and ED. Furthermore, it is rational to include in the complex of treatment medicines reducing the aggregation of the SLP and improving ED in order to prevent the development of unfavourable cardiovascular events in patients with POR.

Артериальная гипертензия (АГ) представляет значительную медико-социальную проблему, являясь одной из ос-

новных причин смертности и выхода на инвалидность [1]. У пациентов с АГ в связи с морфологической перестройкой сердечно-сосудистой системы, нарушением вегетативного баланса, прогрессированием атеросклероза, изменением активности барорецепторных зон и нерационально подобранной схемой и дозировками антигипертензивных средств по-

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

вышена вероятность развития патологических ортостатических реакций (ПОР). Известно, что ортостатическая гипотензия у больных с АГ ассоциирована с повышением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [2-6].

Возникновение внегоспитальной пневмонии (ВП) у больных с АГ сопровождается повышением нестабильности гемодинамики [7-9], что может привести к учащению ПОР у этой категории пациентов.

Показано, что у больных с АГ с выраженным снижением систолического артериального давления при переходе в вертикальное положение отмечалось существенное повышение агрегационных свойств тромбоцитов и снижение деформируемости эритроцитов [10], что приводит к достоверному повышению риска развития инсульта и инфаркта миокарда [11, 12].

Однако недостаточно ясно, можно ли использовать активный ортостатический тест у пациентов с АГ и ВП для выделения группы лиц с повышенной агрегацией клеточных элементов, низкой деформируемостью эритроцитов (ДЭ) и решения вопроса о назначении лекарственных средств для коррекции указанных расстройств.

Цель исследования – оценить возможность применения ортостатического теста у пациентов с АГ II степени и ВП для выделения группы лиц с низкой ДЭ, повышенной агрегацией лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии (ЛТС) и повышенной частотой развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС).

Методы

Обследовано 242 пациента с ВП, 100 пациентов с АГ II степени и 100 практически здоровых лиц. Больные с ВП были распределены на 2 сопоставимые группы: пациенты с ВП (1 группа – 115 больных) и пациенты с ВП в сочетании с АГ II степени (2 группа – 127 больных).

1 группа состояла из 115 пациентов с ВП. Мужчин было 62 (53,9%), женщин – 53 (46,1%), средний возраст – $56,2 \pm 8,9$ лет.

2 группа включала 127 пациентов с АГ II степени и ВП. Средний возраст был равен $58,3 \pm 11,1$ лет, мужчин – 72 (56,7%), женщин – 55 (43,3%).

Число больных с сегментарной и полисегментарной пневмонией тяжелого и нетяжелого течения [9] у больных 1 и 2 групп представлено в таблице 1 и в обеих группах достоверно не отличалось.

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

Пациентам 1 и 2 групп активная ортостатическая проба (АОП) [13] выполнялась 8 раз: ежедневно в течение 1-7 суток, а затем на 10-15 сутки лечения в пульмонологическом отделении, пациентам 3 и 4 групп – в 1 и 10-15 сутки обследования (натошак или через 1,5-2 часа после еды). Оценка данных осуществ-

Таблица 1

Число больных с сегментарной и полисегментарной пневмонией тяжелого и нетяжелого течения (по данным клинико-инструментального обследования) у больных 1 и 2 групп

Обширность инфильтрации и тяжесть течения пневмонии	1 группа (n=115)	%	2 группа (n=127)	%
сегментарная (1-2 сегмента)	102	88,7	113	89,0
полисегментарная (3 и более сегментов)	13	11,3	14	11,0
нетяжелое течение	108	93,9	120	94,5
тяжелое течение	7	6,1	7	5,5

лялась следующим образом: патологическими ортостатическими реакциями (ПОР) считали следующие изменения АД и пульса:

1) ортостатическая гипотензия (ОГ) – избыточное снижение САД (более 20 мм.рт.ст.) и/или ДАД (более 10 мм.рт.ст.) при измерении на плече при переходе в вертикальное положение;

2) постуральная тахикардия (ПТ) – резкое повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) более 30 ударов в минуту при отсутствии ортостатической гипотензии.

Измерение АД, ЧСС осуществлялось с помощью автоматического тонометра Microlife BP A100 Plus.

Агрегацию ЛТС изучали по методу Born G. (1962) с помощью агрегометра AP 2110 «СОЛАР». В качестве индуктора агрегации ЛТС использовали 0,1% раствор адреналина (конечная концентрация 1,0 мг/л). Адгезию лейкоцитов (АЛ) исследовали, регистрируя изменения светопропускания суспензии лейкоцитов до и после инкубации вместе с волокнистым субстратом с помощью агрегометра AP 2110 «СОЛАР». ДЭ в бестромбоцитарной плазме и физиологическом растворе оценивали по времени прохождения их суспензии стандартного расстояния по пористому фильтру [14]. Исследование ДЭ, агрегации ЛТС, АЛ у пациентов 1 - 4 групп проводили в 1-2 и 10-15 сутки обследования.

Пациенты 1 и 2 групп получали этиотропную антибактериальную терапию из группы пенициллинов (амоксиклав 1,9-3,6 г/сут), цефалоспоринов (цефотаксим 3,0-6,0 г/сут, цефтриаксон 1-2 г/сут), макролидов (азитромицин 0,5 г/сут, кларитромицин 1 г/сут), фторхинолонов (ципрофлоксацин 0,4-1,0 г/сут, левофлоксацин 1 г/сут). Дозы и кратность приема антибактериальных препаратов в 1-ой и 2-ой группах не отличались.

Всем пациентам 2 группы в дополнение к антибактериальной терапии в стационаре была назначена антигипертензивная (ингибиторы АПФ (эналаприл 20-40 мг/сут, лизиноприл 10-20 мг/сут), антагонисты кальциевых каналов (дилтиазем 180 мг/сут, амлодипин 5-10 мг/сут), диуретики (гидрохлортиазид 25-100 мг/сут), в-адреноблокаторы (метопролол 50-100 мг/сут). Пациенты третьей группы полу-

чали только антигипертензивную терапию. Дозы и кратность приема, а также число пациентов, получавших вышеуказанные антигипертензивные средства (АГС) и их комбинации, во 2 и 3 группах не отличались.

У пациентов 4 группы в период обследования медикаментозной терапии не проводилось.

У больных 2 и 3 групп в течение 3, 6, 12 месяцев до и 3, 6, 12 месяцев после включения в обследование оценивали наличие событий: летальные исходы от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), фатальные и нефатальные инфаркты миокарда (ИМ) и мозговые инсульты (МИ), нестабильные стенокардии (НС), транзиторные ишемические атаки (ТИА), гипертонические кризы (ГК), вызовы скорой медицинской помощи (СМП), госпитализации, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ); количество пациентов, нуждающихся в увеличении дозы АГС или добавлении в схему лечения АГ новые АГС. Регистрация событий производилась путем анализа амбулаторных карт, историй болезни, журналов умерших, опроса пациентов. Причины смерти указаны на основании результатов вскрытий. Диагноз нарушений церебрального и коронарного кровообращения устанавливался на основании клинико-инструментального и лабораторного обследования в специализированных неврологических и кардиологических отделениях.

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

Результаты и обсуждение

1 группа (ВП)

При поступлении в пульмонологическое отделение 92,2 % пациентов 1 группы жаловались на кашель (из них у 58,5 % кашель был с отделением слизисто-гнойной мокроты), 29,6 % - на боли в грудной клетке, 18,3 % - на одышку, 6,1 % - на головную боль, 95,7 % - на общую слабость.

Таблица 2

Изменение показателей систолического (САД), диастолического (ДАД) артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС) при проведении активной ортостатической пробы в 1 сутки стационарного лечения (1 и 2 группы) и при включении в обследование (3 и 4 группы)

Исследования	САД, мм.рт.ст.	ДАД, мм.рт.ст.	ЧСС, уд/мин
1 группа (n=115)			
Исходно лежа	121,9±8,1	79,8±5,7	82,4±12,1
1 мин стоя	115,9±12,1*	81,8±8,6*	101,4±19,8*
5 мин стоя	118,4±10,1*	81,5±7,0*	98,8±18,6*
2 группа (n=127)			
Исходно лежа	147,8±14,2	90,8±7,3	84,3±9,4
1 мин стоя	137,1±18,2*	92,1±10,2	106,5±15,8*
5 мин стоя	141,8±16,1*	91,2±8,1	103,4±15,8*
3 группа (n=100)			
Исходно лежа	148,5±13,7	91,6±8,3	75,2±6,4
1 мин стоя	138,6±15,5*	92,0±10,0	90,1±10,8*
5 мин стоя	142,3±14,3*	91,3±9,0	88,8±9,9*
4 группа (n=100)			
Исходно лежа	122,3±7,6	76,2±4,3	65,7±7,1
1 мин стоя	120,9±10,2	77,8±8,6	79,9±11,9*
5 мин стоя	121,8±11,0	79,1±7,9*	78,1±9,7*

Примечание: * - достоверные отличия ($p<0,05$) между показателями в горизонтальном и вертикальном положении.

Уровень АД у пациентов 1 группы при поступлении составлял 123,6±11,5 мм рт.ст. и 78,9±8,0 мм. т.ст., в конце лечения – 120,8±6,6 мм рт.ст. и 78,1±4,5 мм рт.ст.

У пациентов 1 группы при проведении АОП в 1 сутки (табл. 2) определено, что САД достоверно снижалось, ДАД, ЧСС достоверно повышались на 1-й и 5-й минутах перехода в вертикальное положение ($p<0,05$). Изменение САД при переходе из горизонтального положения в вертикальное достоверно коррелировало с наличием полисегментарной пневмонии ($r=0,29$; $p<0,05$).

Определено, что в 1 сутки пребывания пациентов в стационаре частота ОГ для пациентов 1 группы составляла 5,2 % (6 человек). Отмечалось достоверное снижение САД ($p<0,05$) и повышение ЧСС ($p<0,001$) на первой минуте при переходе в вертикальное положение, ДАД достоверно не изменялось. У всех больных с ОГ была диагностирована полисегментарная пневмония тяжелого течения.

ПТ у пациентов в 1 сутки была зарегистрирована в 22,6 % случаев (26 человек). Наблюдалось достоверное повышение ЧСС на 1-й и 5-й минутах вертикального положения у пациентов с ПТ ($p<0,001$).

Частота патологических типов ортостатических реакций на различных этапах лечения у пациентов 1 и 2 групп представлена на рисунках 1 и 2.

На 10-15 сутки стационарного лечения в 1 группе ОГ была зарегистрирована у 2 пациентов (1,7 %), ПТ – у 9 (7,8 %). Таким образом, у больных 1 группы отмечалось достоверное снижение частоты ПТ на 7 сутки и в конце лечения ($p<0,05$), а также тенденция к снижению частоты ОГ ($p>0,05$).

Установлено, что у пациентов 1 группы с ВП тяжелого течения в 100% случаев регистрируются патологические ортостатические реакции (табл. 3). У пациентов 1 группы в 85,7% они представлены ОГ, в 14,3% – ПТ.

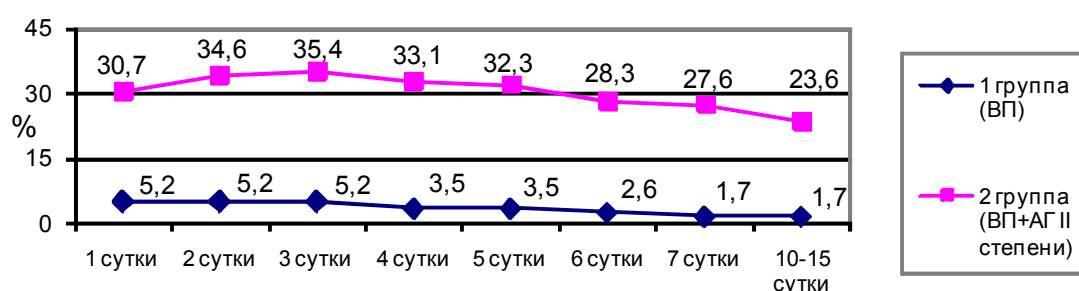


Рис. 1. Частота ортостатической гипотензии в процессе стационарного лечения у пациентов 1 и 2 групп.

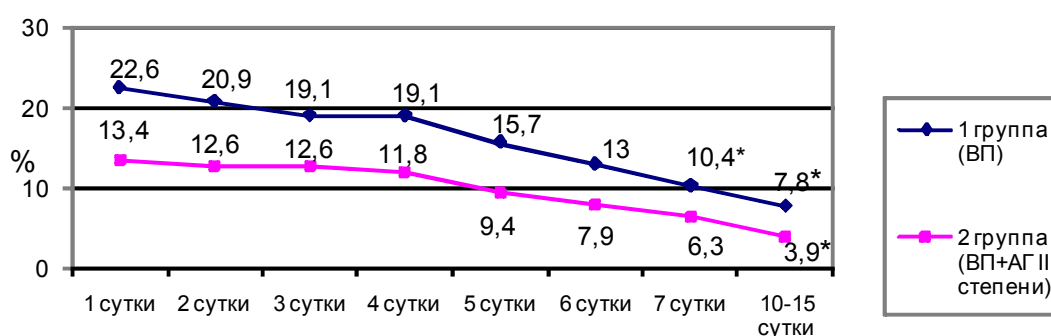


Рис. 2. Частота постуральной тахикардии в процессе стационарного лечения у пациентов 1 и 2 групп: * – достоверные отличия с данными при поступлении ($p < 0,05$).

Таблица 3

Частота патологических ортостатических реакций у пациентов 1 и 2 групп с различной степенью тяжести внегоспитальной пневмонии

Степень тяжести ВП	ВП (n=115)				ВП + АГ II степени (n=127)			
	ОГ (%)	ПТ (%)	суммарно (%)	число больных	ОГ (%)	ПТ (%)	суммарно (%)	число больных
Нетяжелое	0	23,1	23,1*	108	29,7	11,9	41,6	118
Тяжелое	85,7	14,3	100,0	7	57,1	42,9	100,0	7

Примечание: * - достоверные отличия с данными группы пациентов с тяжелым течением ВП ($p < 0,05$).

Таким образом, частота патологических типов ортостатических реакций достоверно выше ($p < 0,05$) при тяжелой ВП у пациентов 1 группы, поэтому они могут служить дополнительным критерием, указывающим на возможное тяжелое течение ВП.

Показатели степени и скорости агрегации ЛТС, ДЭ в бестромбоцитарной плазме и физиологическом растворе, АЛ при поступле-

нии и на 10-15 сутки стационарного лечения представлены в таблице 4. Установлено, что у пациентов 1 группы была достоверно более высокая агрегация ЛТС, АЛ и более низкая ДЭ по сравнению с группой практически здоровых ($p < 0,05$). Следует отметить, что достоверного улучшения исследуемых показателей к концу стационарного лечения не произошло ($p > 0,05$).

Таблица 4

Степень и скорость агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии (ЛТС), деформируемости эритроцитов (ДЭ), адгезии лейкоцитов (АЛ) у пациентов 4-х групп

Группы	Время обследования	Показатели агрегации ЛТС, ДЭ, АЛ				
		Степень агрегации ЛТС, %	Скорость агрегации ЛТС, %/мин	ДЭ в бестромбоцитарной плазме, с	ДЭ в физиологическом растворе, с	АЛ, ед.
1 группа (ВП) n=115	1-2 сут.	<u>29,5±12,2*</u>	<u>16,1±6,8*</u>	<u>37,9±3,3*</u>	<u>16,0±2,0*</u>	<u>7,2±5,9</u>
	10-15 сут.	<u>29,1±11,5*</u>	<u>15,3±6,1*</u>	<u>37,4±2,9*</u>	<u>15,7±2,0*</u>	<u>6,8±5,8*</u>
2 группа (ВП+АГ) n=127	1-2 сут.	<u>35,6±11,5</u>	<u>18,6±7,3</u>	<u>44,8±5,7</u>	<u>17,1±2,1</u>	<u>8,2±5,9</u>
	10-15 сут.	<u>34,1±12,0</u>	<u>18,9±7,1</u>	<u>44,5±5,1</u>	<u>16,8±2,3</u>	<u>8,7±6,6</u>
3 группа (АГ) n=100	1 сут.	<u>25,3±10,9*</u>	<u>14,1±7,4*</u>	<u>41,2±4,8*</u>	<u>16,8±2,6</u>	<u>4,8±3,7*</u>
	10-15 сут.	<u>22,2±9,5*</u>	<u>12,4±7,1*</u>	<u>40,6±4,8*</u>	<u>16,7±2,4</u>	<u>4,6±3,4*</u>
4 группа (здоровые) n=100	1 сут.	12,5±3,9	6,9±4,2	33,6±4,8	13,5±1,9	3,5±1,9
	10-15 сут.	11,9±3,4	6,8±3,9	33,4±4,9	13,6±1,7	3,3±2,0

Примечание: Подчеркнуты достоверные отличия с данными группы практически здоровых лиц ($p<0,05$), * - достоверные отличия с данными группы ВП и АГ ($p<0,05$).

2 группа (ВП + АГ II степени)

Во 2 группе 93,7% пациентов жаловались на кашель (из них у 63,9% кашель был с отделением слизисто-гнойной мокроты), 28,3% - на боли в грудной клетке, 29,1% - на одышку, 6,3% - на головную боль, 85,8% - на общую слабость.

При поступлении в пульмонологическое отделение у пациентов с АГ II степени и ВП уровни САД и ДАД составляли соответственно $153,8\pm 21,8$ мм рт.ст. и $91,8\pm 11,5$ мм рт.ст. К концу стационарного лечения наблюдалось достоверное снижение САД до $131,4\pm 10,6$ мм рт.ст. ($p<0,001$) и ДАД до $80,7\pm 5,4$ мм рт.ст. ($p<0,001$).

У пациентов 2 группы сравнение изменений АД, ЧСС при проведении АОП в 1 сутки (табл. 2) показало достоверное снижение САД ($p<0,05$) и повышение ЧСС ($p<0,001$) на 1-й и 5-й минутах вертикального положения, ДАД достоверно не изменялось. Изменения

САД и ЧСС при переходе в вертикальное положение достоверно коррелировали с наличием полисегментарной пневмонии ($r=0,32$ и $r=0,47$; $p<0,05$).

Определено, что в 1 сутки пребывания пациентов в стационаре частота ОГ во 2 группе составила 30,7% (39 пациентов). У больных с ОГ отмечалось достоверное снижение САД ($p<0,05$) и достоверное повышение ЧСС ($p<0,001$) на 1-й и 5-й минутах вертикального положения, ДАД достоверно не изменялось.

ПТ у больных 2 группы в 1 сутки была зарегистрирована в 13,4% случаев (17 человек). Наблюдалось достоверное повышение ЧСС на первой и пятой минутах вертикального положения у пациентов с ПТ ($p<0,001$).

На 10-15 сутки стационарного лечения во 2 группе ОГ была выявлена у 30 пациентов (23,6%), ПТ – у 5 (3,9%). Таким образом, у больных 2 группы к 10-15 суткам отмечалось

достоверное снижение частоты ПТ ($p < 0,05$) и тенденция к снижению частоты ОГ ($p > 0,05$).

В процессе стационарного лечения (рис. 1) наибольшая частота ОГ у пациентов 2 группы зарегистрирована на 3 сутки – 35,4% (45 человек). Из них у 37 пациентов подобный тип ПОР регистрировался при поступлении, у 8 – новые случаи ОГ. У этих 8 пациентов при поступлении уровень АД был $202,5 \pm 35,0$ мм.рт.ст. и $115,0 \pm 26,5$ мм.рт.ст. 4 пациентам была назначена комбинация АГС: эналаприл 40 мг/сут+гипотиазид 50 мг/сут, 3 пациентам – метопролол (50 мг/сут) + эналаприл (40 мг/сут) + гипотиазид (25 мг/сут), 1 пациенту – эналаприл 40 мг/сут+метопролол 50 мг/сут. Частота ПТ на 3 сутки стационарного лечения у пациентов 2 группы имела тенденцию к снижению и составила 12,6% (16 человек). Достоверных отличий между частотой ОГ, ПТ в 1 и 3 сутки не было установлено ($p > 0,05$).

Установлено, что у пациентов 2 группы с ВП тяжелого течения в 100% случаев регистрируются патологические ортостатические реакции (табл. 3). У пациентов 2 группы у 57,1% пациентов АОП сопровождалось ОГ, у 42,9% - ПТ.

У пациентов 2 группы по сравнению с группой практически здоровых была достовер-

но более высокая агрегация ЛТС, АЛ и более низкая ДЭ ($p < 0,05$), по сравнению с 1 группой – более высокая агрегация ЛТС, и более низкая ДЭ ($p < 0,05$; табл. 4). Достоверного улучшения исследуемых показателей к 10-15 суткам лечения у пациентов с ВП и АГ II степени не произошло ($p > 0,05$).

При патологических ортостатических реакциях (ОГ и ПТ) у пациентов с АГ II степени и ВП степень и скорость агрегации ЛТС в 1 сутки лечения составили $40,1 \pm 10,1\%$ и $20,8 \pm 7,2\%$ /мин соответственно, что достоверно выше ($p < 0,01$) по сравнению с данными у пациентов без патологических типов ортостатической реакции ($32,7 \pm 11,6\%$ и $17,0 \pm 7,2\%$ /мин). ДЭ в бестромбоцитарной плазме и физиологическом растворе при ПОР в 1 сутки стационарного лечения были $48,1 \pm 4,9$ с и $18,2 \pm 2,4$ с соответственно, что также достоверно выше ($p < 0,001$) по сравнению с данными у пациентов без ПОР ($44,0 \pm 4,9$ с и $16,5 \pm 2,0$ с). Следовательно, при ПОР у пациентов 2 группы отмечалось более выраженное повышение агрегации ЛТС и снижение ДЭ.

В таблице 5 представлены некоторые показатели микроциркуляции, ассоциированные с результатами АОП при поступлении у пациентов 2 группы.

Таблица 5

Факторы, ассоциированные с некоторыми результатами активной ортостатической пробы у пациентов 2 группы

Показатели агрегации ЛТС, ДЭ	γ-корреляции			
	ОГ	Изм. САД	Изм. ДАД	Изм. ЧСС
Степень агрегации ЛТС (1-2сут.)	<u>0,42</u>	<u>0,25</u>	<u>-0,14</u>	<u>0,17</u>
Степень агрегации ЛТС (10-15 сут.)	<u>0,34</u>	<u>0,20</u>	<u>-0,18</u>	<u>0,20</u>
Скорость агрегации ЛТС (1-2сут.)	<u>0,33</u>	<u>0,21</u>	<u>-0,13</u>	<u>0,12</u>
Скорость агрегации ЛТС (10-15 сут.)	0,19	0,12	-0,07	<u>0,13</u>
ДЭ в бестромбоцитарной плазме (1-2сут.)	<u>0,44</u>	<u>0,25</u>	-0,11	<u>0,25</u>
ДЭ в бестромбоцитарной плазме (10-15 сут.)	<u>0,50</u>	<u>0,28</u>	-0,11	<u>0,37</u>
ДЭ в физиологическом растворе (1-2сут.)	<u>0,43</u>	<u>0,19</u>	-0,08	<u>0,22</u>
ДЭ в физиологическом растворе (10-15 сут.)	<u>0,5</u>	<u>0,26</u>	<u>-0,17</u>	<u>0,21</u>

Примечание: Изм. САД – изменение САД при переходе из горизонтального положения в вертикальное; изм. ДАД – изменение ДАД при переходе из горизонтального в вертикальное положение; изм. ЧСС – изменение ЧСС при переходе из горизонтального положения в вертикальное; подчеркнуты статистически достоверные γ-корреляции ($p < 0,05$).

При регистрации неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) обнаружено, что после ВП во 2 группе умерло 2 человека: в период 1-3 и 7-12 месяцев. Причинами смерти были МИ и хроническая ишемическая болезнь сердца. Кроме того, в течение 1 года после ВП было зарегистрировано 3 МИ.

У пациентов 2 группы в течение 1 года до и после ВП число ГК составило 42 и 68 соответственно, НС – 2 и 4, вызовов СМП – 8 и 13, госпитализаций – 2 и 14. Число пациентов, нуждающихся в изменении тактики антигипертензивной терапии в течение 1 года до и после ВП, было 38 и 73 соответственно, суммарное число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МИ + ТИА + ИМ + НС + летальный исход от ССЗ) – 2 и 10.

В таблице 6 представлены результаты АОП и некоторые показатели микроциркуляции, ассоциированные с суммарным числом неблагоприятных ССС, госпитализациями по поводу ССЗ.

3 группа (АГ II степени)

Пациенты с АГ II степени жаловались на периодические головные боли (97 человек,

97%), появление или усиление которых связывали с эмоциональными и физическими нагрузками. 44 человека (44%) отмечали дискомфорт либо боли в области сердца, 41 (41%) – периодические головокружения, 27 (27%) – шум в ушах.

В начале обследования уровни САД и ДАД у больных 3 группы были $150,9 \pm 17,3$ мм рт.ст. и $91,9 \pm 10,3$ мм рт.ст., через 10-15 суток – $133,4 \pm 9,8$ мм рт.ст. и $84,5 \pm 6,1$ мм рт.ст. соответственно. Следовательно, на фоне проводимой в амбулаторных условиях антигипертензивной терапии произошло достоверное снижение САД ($p < 0,001$) и ДАД ($p < 0,001$).

У пациентов 3 группы при проведении ортотеста (табл. 2) на 1 и 5 минутах отмечалось достоверное снижение САД ($p < 0,05$) и достоверное увеличение ЧСС ($p < 0,05$). В 1 сутки обследования ОГ была зарегистрирована у 20 пациентов (20%), ПТ – у 1 (1%). На 10-15 сутки обследования ОГ была выявлена у 17 пациентов (17 %), ПТ – у 1 (1 %). Таким образом, у больных 3 группы отмечалась тенденция к снижению частоты ОГ ($p > 0,05$).

Установлено, что у пациентов 3 группы была выявлена достоверно более высокая аг-

Таблица 6

Факторы, ассоциированные с суммарным числом неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, госпитализациями по поводу сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов 2 группы

Факторы	γ -корреляции	
	Госпитализации	Суммарные ССС
ОГ	0,36	0,62
ПТ	0,57	0,41
Изменение САД	0,33	0,41
Изменение ЧСС	0,41	0,48
Степень агрегации ЛТС (1-2сут.)	0,25	0,78
Степень агрегации ЛТС (10-15 сут.)	0,32	0,46
Скорость агрегации ЛТС (1-2сут.)	0,36	0,41
Скорость агрегации ЛТС (10-15 сут.)	0,45	0,18
ДЭ в бестромбоцитарной плазме (1-2сут.)	0,46	0,62
ДЭ в бестромбоцитарной плазме (10-15 сут.)	0,73	0,71
ДЭ в физиологическом растворе (1-2сут.)	0,34	0,31
ДЭ в физиологическом растворе (10-15 сут.)	0,58	0,56

Примечание: Изменение САД – изменение САД при переходе из горизонтального положения в вертикальное; изменение ДАД – изменение ДАД при переходе из горизонтального положения в вертикальное; изменение ЧСС – изменение ЧСС при переходе из горизонтального положения в вертикальное; подчеркнуты статистически достоверные γ -корреляции ($p < 0,05$).

регация ЛТС, АЛ и более низкая ДЭ по сравнению с группой практически здоровых ($p<0,05$; табл. 4). Достоверного улучшения исследуемых показателей на фоне проводимой в амбулаторных условиях антигипертензивной терапии не произошло ($p>0,05$).

Степень и скорость агрегации ЛТС при ОГ у пациентов с АГ II степени в 1 сутки обследования составили $30,0\pm13,4\%$ и $17,2\pm8,9\%$ /мин соответственно, что достоверно выше ($p<0,05$) по сравнению с данными у пациентов без патологических типов ортостатической реакции ($24,4\pm9,9\%$ и $13,5\pm6,8\%$ /мин). При ОГ ДЭ в бестромбоцитарной плазме и физиологическом растворе в 1 сутки обследования были $46,0\pm4,4$ с и $19,3\pm1,9$ с соответственно, что также достоверно выше ($p<0,001$) по сравнению с данными у пациентов без ПОР ($40,4\pm4,2$ с и $16,4\pm2,3$ с). Следовательно, при ОГ у пациентов 3 группы отмечалось более выраженное повышение агрегации ЛТС и снижение ДЭ.

В таблице 7 представлены некоторые показатели микроциркуляции, ассоциированные с результатами АОП при поступлении у пациентов 3 группы.

При регистрации неблагоприятных ССС у пациентов 3 группы установлено, что слу-

чаев летальных исходов от ССЗ в течение 1 года после включения в обследование не было выявлено.

У пациентов 3 группы в течение 1 года до и после включения в обследование число ГК составило 41 и 40 соответственно, вызовов СМП – 10 и 11, госпитализаций – 3 и 3. Число пациентов, нуждающихся в изменении тактики антигипертензивной терапии в течение 1 года до и после включения в обследование, было 29 и 31 соответственно. МИ, ТИА, ИМ, НС выявлено не было.

В таблице 8 представлены результаты АОП и некоторые показатели микроциркуляции, ассоциированные с ГК, вызовами СМП, госпитализациями по поводу ССЗ у пациентов 3 группы.

4 группа (практически здоровые лица)

При опросе, физикальном, лабораторном, инструментальном обследованиях лица, включенные в группу практически здоровых людей, жалоб не предъявляли, патологических отклонений со стороны сердечно-сосудистой и других систем не было выявлено.

При включении в обследование у лиц 4 группы уровни САД и ДАД были $122,5\pm7,3$

Таблица 7

Факторы, ассоциированные с некоторыми результатами активной ортостатической пробы у пациентов 3 группы

Показатели агрегации ЛТС, ДЭ	γ-корреляции			
	ОГ	Изм. САД	Изм. ДАД	Изм. ЧСС
Степень агрегации ЛТС (1-2сут.)	<u>0,25</u>	<u>0,28</u>	-0,13	0,12
Степень агрегации ЛТС (10-15 сут.)	<u>0,35</u>	<u>0,31</u>	-0,17	<u>0,18</u>
Скорость агрегации ЛТС (1-2сут.)	<u>0,24</u>	<u>0,30</u>	-0,15	<u>0,17</u>
Скорость агрегации ЛТС (10-15 сут.)	<u>0,30</u>	<u>0,29</u>	-0,17	<u>0,16</u>
ДЭ в бестромбоцитарной плазме (1-2сут.)	<u>0,71</u>	<u>0,37</u>	-0,35	<u>0,24</u>
ДЭ в бестромбоцитарной плазме (10-15 сут.)	<u>0,73</u>	<u>0,40</u>	-0,38	<u>0,30</u>
ДЭ в физиологическом растворе (1-2сут.)	<u>0,73</u>	<u>0,43</u>	-0,39	<u>0,30</u>
ДЭ в физиологическом растворе (10-15 сут.)	<u>0,57</u>	<u>0,38</u>	-0,34	<u>0,34</u>

Примечание: Изменение САД – изменение САД при переходе из горизонтального положения в вертикальное; изменение ДАД – изменение ДАД при переходе из горизонтального положения в вертикальное; изменение ЧСС – изменение ЧСС при переходе из горизонтального положения в вертикальное; подчеркнуты статистически достоверные γ-корреляции ($p<0,05$).

Таблица 8

Факторы, ассоциированные с гипертоническими кризами, вызовами скорой медицинской помощи, госпитализациями по поводу сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов 3 группы

Факторы	γ-корреляции		
	ГК	Госпитализации	Вызовы СМП
Изменение САД	<u>0,22</u>	0,09	0,27
Степень агрегации ЛТС (1-2сут.)	<u>0,29</u>	0,36	0,28
Степень агрегации ЛТС (10-15 сут.)	<u>0,39</u>	0,46	<u>0,55</u>
Скорость агрегации ЛТС (1-2сут.)	<u>0,31</u>	0,48	0,17
Скорость агрегации ЛТС (10-15 сут.)	<u>0,34</u>	<u>0,62</u>	<u>0,41</u>
ДЭ в бестромбоцитарной плазме (1-2сут.)	0,01	0,07	0,22
ДЭ в бестромбоцитарной плазме (10-15 сут.)	0,14	0,06	<u>0,36</u>
ДЭ в физиологическом растворе (1-2сут.)	0,11	0,13	<u>0,37</u>
ДЭ в физиологическом растворе (10-15 сут.)	<u>0,24</u>	0,04	<u>0,43</u>

Примечание: Изменение САД – изменение САД при переходе из горизонтального положения в вертикальное; изменение ДАД – изменение ДАД при переходе из горизонтального положения в вертикальное; изменение ЧСС – изменение ЧСС при переходе из горизонтального положения в вертикальное; подчеркнуты статистически достоверные γ-корреляции ($p < 0,05$).

мм рт.ст. и $78,6 \pm 8,2$ мм рт.ст. соответственно, на 10-15 сутки – $121,9 \pm 5,1$ мм рт.ст. и $78,3 \pm 6,5$ мм рт.ст.

На 1 и 5 минутах активной ортопробы у практически здоровых лиц 4 группы (табл. 2) отмечалось достоверное увеличение ЧСС ($p < 0,05$), на 5 – ДАД ($p < 0,05$). Во время проведения исследования было зарегистрировано 3 случая патологических ортостатических реакций: 2 – ОГ и 1 – ПТ. Клинической симптоматикой указанные реакции не сопровождалась. На 10-15 сутки обследования у 2 пациентов (2 %) была выявлена ОГ, у 1 (1%) – ПТ.

Установлено, что у пациентов 4 группы была выявлена достоверно более низкая агрегация ЛТС, АЛ и более высокая ДЭ по сравнению с 1, 2 и 3 группами ($p < 0,05$; табл. 4). В 1 и 10-15 сутки обследования исследуемые показатели достоверно не отличались ($p > 0,05$).

Таким образом, частота ОГ как в 1, так и на 10-15 сутки обследования была достоверно выше во 2 и 3 группах по сравнению с 4 группой ($p < 0,01$), и во 2 группе – по сравнению с 1 группой ($p < 0,05$). ПТ в 1 сутки обследования достоверно чаще регистрировалась в 1 и 2 группах по сравнению с 3 и 4 группами ($p < 0,05$).

Установлено, что у пациентов 1 и 2 группы с ВП тяжелого течения в 100% случаев регистрируются ПОР. У пациентов 1 группы в 85,7% они представлены ортостатической гипотензией, в 14,3% – постуральной тахикардией, во 2 группе у 57,1% пациентов АОП сопровождалось ортостатической гипотензией, у 42,9% – постуральной тахикардией. Кроме того, у пациентов 1 группы частота патологических типов ортостатических реакций достоверно выше ($p < 0,05$) при тяжелой ВП, поэтому они могут служить дополнительным критерием, указывающим на возможное тяжелое течение ВП.

Определено, что более выраженное повышение агрегации ЛТС и снижение ДЭ отмечалось у пациентов с ВП и АГ II степени при ПОР, у пациентов с АГ II степени – при ОГ. У пациентов с АГ II степени и ВП ПОР ассоциированы с повышением степени и скорости агрегации ЛТС ($r = 0,41$ и $r = 0,33$; $p < 0,05$), снижением ДЭ в бестромбоцитарной плазме и физиологическом растворе ($r = 0,45$ и $r = 0,42$; $p < 0,05$). У пациентов с АГ II степени ОГ ассоциирована с повышением степени и скорости агрегации ЛТС ($r = 0,25$ и $r = 0,24$; $p < 0,05$), снижением ДЭ в бестромбоцитарной плазме

и физиологическом растворе ($r=0,71$ и $r=0,73$; $p<0,05$).

Установлено, что у больных с АГ II степени суммарное число неблагоприятных ССС в течение 1 года после ВП достоверно коррелировало с ОГ, изменением САД и ЧСС при переходе в вертикальное положение, агрегацией ЛТС, ДЭ ($p<0,05$) и было достоверно больше ($p<0,05$), чем у пациентов с АГ II степени без ВП. Кроме того, во 2 группе достоверно чаще ($p<0,05$) возникала необходимость изменения тактики антигипертензивной терапии в период 1-6 ($p<0,05$) и 7-12 ($p<0,05$) месяцев после ВП по сравнению с 3 группой.

Заключение

1. У пациентов с АГ II степени и ВП отмечалась достоверно более высокая ($p<0,05$) частота патологических ортостатических реакций по сравнению с данными у больных с АГ II степени без ВП.

2. Патологические ортостатические реакции у пациентов с АГ II степени и ВП достоверно коррелировали с повышением степени и скорости агрегации ЛТС ($r=0,41$ и $r=0,33$; $p<0,05$), снижением ДЭ в бестромбоцитарной плазме и физиологическом растворе ($r=0,45$ и $r=0,42$; $p<0,05$).

3. ОГ у больных с АГ II степени достоверно коррелировала с суммарным числом неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ($r=0,62$; $p<0,05$) в течение 1 года после ВП.

4. Выявление патологических ортостатических реакций позволяет выделить группу больных с АГ II степени и ВП для последующего обследования с целью выявления повышенной агрегации клеточных элементов крови и низкой деформируемостью эритроцитов.

Литература

- Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia [et al.] // *Europ. Heart J.* – 2007. – № 28. – С. 1462–1536.
- Mansoor, G.A. Orthostatic hypotension due to autonomic disorders in the hypertension clinic. / G.A. Mansoor // *Am. J. Hypertens.* – 2006. – №3. – P. 319–323.
- Orthostatic Hypotension and Risk of Cardiovascular Disease in Elderly People: The Rotterdam Study / C. Verwoert [et al.] // *J. of the Am. Geriatr. Soc.* – 2008. – Vol. 56, № 10. – P. 1816–1820.
- Динамика пульсового давления в ортостатической пробе: взаимосвязи с факторами риска, поражением сердца и сосудов у больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста / А.А. Дзизинский [и др.] // *Кардиология.* – 2008. – № 10. – С. 19–23.
- Prognosis of diastolic and systolic orthostatic hypotension in older persons / H. Luukinen [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 155, № 3. – P. 273–280.
- Masaki, K.H. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program / K.H. Masaki, I.J. Schatz, C.M. Burchfiel // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98. – P. 2290–2295.
- Гельцер, Б.И. Клинико-функциональная оценка суточной динамики артериального давления у больных пневмонией / Б.И. Гельцер, Т.А. Бродская, В.Н. Котельников // *Тер. архив.* – 2003. – № 75(3). – С. 40–44.
- Татаркина, Н.Д. Системное и региональное кровообращение (легких, печени) при пневмонии / Н.Д. Татаркина, Б.В. Окунь, А.В. Коряков. – Владивосток, 1999. – 112 с.
- Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // А.Г. Чучалин [и др.]. – Москва, 2010. – 83 с.
- Оленская, Т.Л. Состояние микроциркуляции у больных артериальной гипертензией при клинически отчетливых ортостатических реакциях / Т.Л. Оленская, В.И. Козловский, В.Г. Сорокина // *Фундаментальные науки и достижения клинической медицины и фармации: тез. докл. 57 науч. сессии ун-та, Витебск, 23–24 марта 2002 г.* / Вит.гос.мед.ун-т; редкол.: А.П. Солодков [и др.]. — Витебск, 2002. — С. 59–60.
- Platelet aggregation is significantly associated with cardiovascular mortality in elderly patients / Kin Kyoko [et al.] // *Geriatr. and Geront. International.* – 2004. – №4 – P. 206–214.
- Петухов, И.В. Возможность использования оценки состояния деформируемости эритроцитов в прогнозировании формирования артериальной гипертензии / И.В. Петухов // *Мед. новости.* – 2004. – № 4. – С. 71–73.
- Методы исследования ортостатических реакций. Монография / В.И. Козловский [и др.]; под ред. В.И. Козловского. – Витебск: ВГМУ, 2010. – 255 с.
- Козловский, В.И. Фильтрационные методы исследования деформируемости эритроцитов: методические рекомендации / В.И. Козловский, Е.С. Атрощенко, И.В. Петухов. – Витебск, 1996. – 15 с.

Поступила 07.06.2011 г.

Принята в печать 02.09.2011 г.

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ОСЛОЖНЕНИЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

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

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

Резюме. Определена частота встречаемости желудочной и кишечной метаплазии слизистой оболочки нижней трети пищевода у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Также установлена частота встречаемости эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки и рубцовых стриктур пищевода у пациентов с ГЭРБ в зависимости от наличия или отсутствия метаплазии.

Данное исследование выявило, что эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки пищевода встречаются достоверно чаще у пациентов с ГЭРБ без метаплазии (42,0%) по сравнению с группой пациентов с наличием желудочной метаплазии (21,9%). Также было установлено, что язвы пищевода достоверно чаще встречаются в группе пациентов с ГЭРБ без метаплазии слизистой оболочки пищевода (19,0%) и в группе пациентов с наличием кишечной метаплазии (29,6%) по сравнению с пациентами, имеющими желудочную метаплазию (3,1%).

Достоверных различий между частотой встречаемости рубцовых стриктур пищевода у пациентов с ГЭРБ без метаплазии и с наличием метаплазии (желудочной или кишечной) слизистой оболочки нижней трети пищевода выявлено не было.

Ключевые слова: *пищевод, ГЭРБ, желудочная метаплазия, кишечная метаплазия, осложнения ГЭРБ.*

Abstract. Frequency of gastric and intestinal metaplasia of the mucous membrane of the esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) has been determined. Occurrence frequency of erosions and ulcers of the mucous membrane and strictures of the esophagus in this category of patients has also been studied depending on the presence or absence of metaplasia.

The present study has determined that both erosions and ulcers of the mucous membrane of the esophagus are found reliably more often in the group of patients with GERD without metaplasia (42.0%) than in the group of patients with GERD and gastric type of metaplasia (21.9%). Moreover, it has been found that ulcers of the esophagus are revealed reliably more frequently in the group of patients with GERD without metaplasia of the mucous membrane (19.0%) and the in group with intestinal type of metaplasia (29.6%) than in the group of patients with GERD and gastric type of metaplasia (3.1%).

There were no reliable differences in occurrence frequency of strictures in patients with GERD with and without metaplasia (gastric or intestinal type) of the mucous membrane of the distal part of the esophagus.

Изучение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ее осложнений является одним из приоритетных направлений современной гастроэнтерологии.

Частота встречаемости ГЭРБ составляет 10-20% в западных странах. По данным популяционного исследования МЭГРЕ, распространенность ГЭРБ в России составила 13,3% [1].

Согласно Монреальскому соглашению (2006) ГЭРБ - это состояние, которое развивается, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений.

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра общей и клинической фармакологии, тел. 8 (0212) 22-40-83 – Мастыкова Е.К.

Симптомы, обусловленные ГЭРБ, представлены классическим рефлюксным синдромом и синдромом боли в грудной клетке. Рефлюксный синдром предполагает наличие изжоги и/или регургитации, беспокоящие пациента. В соответствии с данными популяционных исследований, «беспокоящими» пациента являются легкие симптомы, появляющиеся 2 и более дня в неделю, а также симптомы средней тяжести и тяжелые, возникающие чаще 1 дня в неделю [2].

Среди пищеводных синдромов с признаками поражения пищевода выделены рефлюкс-эзофагит, стриктуры, пищевод Барретта (ПБ) и аденокарцинома [2].

В настоящее время выделяют две основные формы ГЭРБ: эндоскопически-негативная рефлюксная болезнь или неэрозивная рефлюксная болезнь (встречается в 60-65% случаев) и рефлюкс-эзофагит с наличием повреждений слизистой оболочки нижней трети пищевода (30-35% случаев заболевания) [3].

Для классификации рефлюкс-эзофагита большинство гастроэнтерологов и врачей-эндоскопистов сейчас используют Лос-Анджелесскую классификацию (1994г.), вместо классификации Savary-Miller, имевшей большое количество модификаций [3].

Лос-Анджелесская классификация рассматривает видимые повреждения слизистой оболочки пищевода как наиболее достоверные эндоскопические признаки рефлюкс-эзофагита. Прочие изменения со стороны слизистой оболочки пищевода, такие, как эритема или нерегулярность Z-линий, не являются достоверными признаками заболевания. Согласно этой классификации, осложнения ГЭРБ – стриктуры, язвы и ПБ – рассматриваются отдельно и отмечается либо их наличие, либо отсутствие. На стадию эзофагита это не влияет [4, 5].

Пептические язвы пищевода наблюдаются у 2-7% пациентов с ГЭРБ, стриктуры пищевода – более чем у 10% пациентов с рефлюкс-эзофагитом [6].

Пищевод Барретта представляет собой циркулярное замещение многослойного плоского эпителия дистальной части пищевода однослойным цилиндрическим эпителием

желудочного или/и кишечного типа [7]. Однако термин «пищевод Барретта» трактуется вариативно в разных странах. Многие авторы относят к пищеводу Барретта только кишечный тип метаплазии многослойного плоского эпителия пищевода [8, 9]. Частота встречаемости пищевода Барретта среди пациентов с ГЭРБ составляет 10-15% [6, 8, 9].

Цель исследования заключалась в определении частоты встречаемости метаплазии слизистой оболочки пищевода среди пациентов с ГЭРБ (с уточнением ее типа), установление частоты встречаемости эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки и рубцовых стриктур пищевода у пациентов с ГЭРБ в зависимости от наличия или отсутствия метаплазии.

Методы

Исследование проводилось по данным гистологического архива Витебского областного клинического патологоанатомического бюро за 2000–2010 год. Проведена оценка морфологической картины биоптатов слизистой оболочки нижней трети пищевода, полученных при проведении фиброэзофагогастроуденоскопии 313 пациентам с наличием симптомов ГЭРБ (типичный рефлюксный синдром). Полученные биоптаты после проводки материала окрашивали: гематоксилином – эозином, азури-эозином, для выявления главных клеток фундальных желёз, реактивом Шиффа, для выявления слизеобразующих клеток, альциановым синим при pH 2,5 выявляли сиаломуцины и при pH 1,0 – сульфомуцины для дифференцировки полной и неполной (с явлениями дисплазии) кишечной метаплазии. Неинформативные биоптаты не учитывались. Наличие эрозий и язв устанавливалось как по данным эндоскопического, так и по результатам морфологического заключения.

В зависимости от состояния слизистой оболочки нами было выделено 3 группы пациентов: с наличием желудочной метаплазии, с кишечной метаплазией, без метаплазии слизистой оболочки нижней трети пищевода. Отбор пациентов в группы с наличием метаплазии производился методом сплошной вы-

борки. Группа без метаплазии слизистой оболочки была отобрана рандомизированным методом случайных чисел из 254 пациентов.

Таким образом, в исследование было включено 159 пациентов. Средний возраст составил $55,6 \pm 17,5$ лет. Мужчин было 94 (59,2%), женщин – 65 (40,8%).

Первую группу составили 100 пациентов с неизмененным строением слизистой оболочки пищевода (наличие многослойного плоского эпителия пищевода, отсутствие метаплазии). Средний возраст составил $56,5 \pm 16,0$ лет. Мужчин было 61 (61,0%), женщин – 39 (39,0%).

Во вторую группу вошло 32 человека с наличием желудочной метаплазии (кардиального или фундального типа) слизистой оболочки нижней трети пищевода. Средний возраст составил $48,7 \pm 19,8$ лет. Мужчин было 15 (48,2%), женщин – 17 (51,8%).

В третью группу было включено 27 пациентов с наличием кишечной метаплазии слизистой оболочки пищевода. Средний возраст составил $60,5 \pm 18,0$ лет. Мужчин было 18 (65,2%), женщин – 9 (34,8%).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0. Возраст пациентов (в годах) был представлен как среднее $\pm$ стандартное отклонение (SD). Непараметрический критерий корреляции Кендалла применялся, как это принято, к данным целого типа, представляющим собой балльную оценку признаков. Качественные характеристики сравнивались с использованием χ^2 . Для относительных частот определялся 95% доверительный интервал.

Результаты и обсуждение

Частота встречаемости желудочной метаплазии слизистой оболочки нижней трети пищевода в общей группе пациентов ($n=313$) составила – 10,2% (95% ДИ: 6,9 – 13,5%), кишечной метаплазии – 8,6% (95% ДИ: 5,48 – 11,72%), эрозий – 10,5% (95% ДИ: 7,1 – 13,9%), язв – 8,9% (95% ДИ: 5,9 – 11,9%), рубцовых стриктур пищевода – 3,5% (95% ДИ: 1,5 – 5,5%).

В первой группе ($n=100$) эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки были

выявлены у 42 пациентов (42,0%, 95% ДИ: 32,4 – 51,6%). Среди них было 23 эрозии (23%, 95% ДИ: 14,8 – 31,2%), 19 язв (19,0%, 95% ДИ: 11,3 – 26,7%). Рубцовые стриктуры пищевода были диагностированы у 6 пациентов (6,0%, 95% ДИ: 1,4 – 10,6%).

Во второй группе ($n=32$) эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки были выявлены у 7 человек (21,9%, 95% ДИ: 7,4 – 36,2%). Среди них было 6 эрозий (18,7%, 95% ДИ: 5,3 – 32,1%) и 1 язва пищевода (3,1%, 95% ДИ: 0 – 9,1%). Рубцовые стриктуры были выявлены у 2 пациентов (6,2%, 95% ДИ: 0 – 14,6%).

В третьей группе пациентов ($n=27$) эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки были выявлены у 12 человек (44,4%, 95% ДИ: 25,3 – 62,7%). Среди них было 4 эрозий (14,8%, 95% ДИ: 1,7 – 27,9%) и 8 язв (29,6%, 95% ДИ: 12,5 – 46,7%). Рубцовые стриктуры были выявлены у 3 пациентов (11,1%, 95% ДИ: 0 – 22,8%).

Данные о частоте встречаемости эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки и рубцовых стриктур пищевода приведены в таблице.

Были выявлены достоверные различия между частотой встречаемости эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки в первой и второй группе ($\chi^2=4,21$, $P=0,04$). Между первой и третьей, второй и третьей группами таких различий выявлено не было (соответственно $\chi^2=0,05$, $P=0,8$; $\chi^2=3,42$, $P=0,06$).

Достоверных различий по частоте встречаемости эрозий между группами выявлено не было (1 и 2 группы - $\chi^2=0,26$, $P=0,6$; 1 и 3 группы - $\chi^2=0,85$, $P=0,3525$; 2 и 3 группы - $\chi^2=0,16$, $P=0,68$).

Однако были выявлены достоверные различия по частоте встречаемости язв пищевода между пациентами первой и второй группы ($\chi^2=4,75$, $P=0,029$), второй и третьей группой ($\chi^2=7,96$, $P=0,0048$). Между пациентами первой и третьей групп таких различий выявлено не было ($\chi^2=1,43$, $P=0,23$).

Достоверных различий по частоте встречаемости стриктур пищевода между группами выявлено не было (1 и 2 группы - $\chi^2=0,001$,

Таблица

Частота встречаемости осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Осложнения ГЭРБ	Группы пациентов		
	Группа 1. Без метаплазии (n=100)	Группа 2. Желудочная метаплазия (n=32)	Группа 3. Кишечная метаплазия (n=27)
Эрозия n (%)	23 (23%, 95% ДИ: 14,8 – 31,2%)	6 (18,7%, 95% ДИ: 5,3 – 32,1%)	4 (14,8%, 95% ДИ: 1,7 – 27,9%)
Язва n (%)	19 (19%, 95% ДИ: 11,3 – 26,7%)	1 (3,1%, 95% ДИ: 0 – 9,1%)	8 (29,6%, 95% ДИ: 12,5 – 46,7%)
Эрозии и язвы n (%)	42 (42%, 95% ДИ: 32,4 – 51,6%)	7 (21,9%, 95% ДИ: 7,4 – 36,2%).	12 (44,4%, 95% ДИ: 25,3 – 62,7%)
Рубцовая стриктура n (%)	6 (6%, 95% ДИ: 1,4 – 10,6%)	2 (6,2%, 95% ДИ: 0- 14,6%).	3 (6,2%, 95% ДИ: 0- 14,6%)

$P = 0,95$; 1 и 3 группы - $\chi^2 = 0,84$, $P = 0,35$; 2 и 3 группы - $\chi^2 = 0,45$, $P = 0,5$).

Нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязи 4 параметров: пола, возраста, типа метаплазии (желудочная → кишечная) и степени тяжести эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки нижней трети пищевода (отсутствие повреждения → эрозия → язва).

Была выявлена взаимосвязь между типом метаплазии и глубиной повреждения слизистой оболочки ($\tau = 0,278$; $z = 3,12$; $P = 0,0018$), возрастом и типом метаплазии ($\tau = 0,267$; $z = 2,9$; $P = 0,0036$), полом и типом метаплазии ($\tau = -0,238$; $z = -2,3$; $P = 0,02$), глубиной повреждения слизистой оболочки и возрастом ($\tau = 0,288$; $z = 3,13$; $P = 0,0017$).

Таким образом, данное исследование выявило, что эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки пищевода встречаются достоверно чаще в группе пациентов с ГЭРБ без метаплазии. Также было установлено, что среди эрозивно-язвенных повреждений достоверно чаще встречаются язвы пищевода у пациентов без метаплазии и в группе пациентов с кишечной метаплазией слизистой оболочки, по сравнению с группой пациентов с наличием желудочной метаплазии.

Проведенный корреляционный анализ показал, что у пациентов с кишечной метаплазией чаще развиваются язвы пищевода. Кроме того, более глубокие повреждения слизистой оболочки (язвы) и кишечная метаплазия встречаются чаще у пациентов старших возрастных групп. Также кишечная метаплазия чаще встречается у лиц мужского пола.

Можно предположить, что из-за физиологических особенностей желудочная метаплазия слизистой оболочки пищевода является более устойчивой к действию соляной кислоты и пепсина, попадающих в пищевод при рефлюксе. Следовательно, при данном типе метаплазии частота встречаемости повреждений слизистой оболочки будет меньше, чем при наличии в пищеводе нормального многослойного плоского эпителия или участков кишечной метаплазии.

Заключение

1. Частота встречаемости желудочной метаплазии слизистой оболочки нижней трети пищевода составила 10,2%, кишечной метаплазии – 8,6%, эрозий – 10,5%, язв – 8,9%, рубцовых стриктур пищевода – 3,5%.

2. Достоверно чаще встречаются эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболоч-

ки пищевода у пациентов с ГЭРБ без метаплазии (42,0%) по сравнению с группой пациентов с наличием желудочной метаплазии (21,9%).

3. Язвы пищевода достоверно чаще встречаются в группе пациентов с ГЭРБ без метаплазии слизистой оболочки пищевода (19,0%) и в группе пациентов с наличием кишечной метаплазии (29,6%) по сравнению с пациентами, имеющими желудочную метаплазию (3,1%).

4. Не было выявлено достоверных различий между частотой встречаемости рубцовых стриктур пищевода у пациентов с ГЭРБ без метаплазии и с наличием метаплазии (желудочной или кишечной) слизистой оболочки нижней трети пищевода.

Литература

1. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus / N. Vakil [et al] // American Journal of Gastroenterology. - 2006. - № 101. - P. 1900-1920
2. Лазебник, Л.Б. Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Генвалы к Монреалю / Л.Б. Лазебник, Д.С. Бордин, А.А. Машарова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2007. - № 5. - С. 4-10.
3. Калинин, А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Методические указания / А. В. Калинин; М.: ГИУВ МО РФ, 2004. - 40 с.
4. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги / Лазебник Л.Б. [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2009. - №6. С. 4-12
5. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / под ред. В.Т. Ивашкина. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, - 2008. - 208 с.
6. Патология: Руководство / Под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова, Э.Г. Улумбекова — Москва: ГЭОТАР-МЕД, - 2002. — 960 с.
7. Chait, M. Gastroesophageal reflux disease: Important considerations for the older patients / M. Chait // World Journal of Gastrointestinal Endoscopy. - 2010. - Vol. 12, № 2. - P. 388-396.
8. Modiano, N. Barrett's esophagus: Incidence, etiology, pathophysiology, prevention and treatment. / N. Modiano, L.B. Gerson // Therapeutics and Clinical Risk Management. - 2007. - Vol. 3, № 6. - P. 1035-1045
9. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus for the Endoscopist / S. Sagar [et al] // Therapeutic Advances in Gastroenterology. - 2010. - Vol. 3, № 4. - P. 227-238.

Поступила 06.07.2011 г.
Принята в печать 02.09.2011 г.

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА И ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ КАК ФАКТОРЫ РИСКА И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ПЕТУХОВ В.С., ЗАНЬКО С.Н.

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

Резюме. В статье обсуждаются современные патофизиологические механизмы развития плацентарной недостаточности у женщин с дефицитом железа и анемией. Приведены результаты обследования 116 беременных женщин в I триместре и 23 женщин группы контроля. Дана оценка функции эндотелия, деформируемости эритроцитов, антиоксидантной активности плазмы крови и интенсивности процессов перекисного окисления липидов в зависимости от степени дефицита железа в связи с уровнем С-реактивного белка как маркера воспаления. У беременных в I триместре выявлены признаки дисфункции эндотелия и сниженная деформируемость эритроцитов. К 11 неделе беременности дефицит железа выявлен у 84,4% беременных. Высокая частота дефицита железа у беременных является следствием изменения референтных норм, однако, несмотря на это, определение концентрации сывороточного ферритина, вероятно, имеет важное функциональное значение, не ограниченное диагностикой дефицита железа. Полученные результаты позволяют переоценить роль диагностики дефицита железа в I триместре беременности и предоставляют дополнительные возможности для профилактики плацентарной недостаточности.

Ключевые слова: анемия, беременность, дефицит железа, дисфункция эндотелия, плацентарная недостаточность, деформируемость эритроцитов.

Abstract. This article discusses the current pathophysiological mechanisms of placental insufficiency development in women with iron deficiency and anemia. The study included 116 pregnant women in the I trimester and 23 females of the control group. We evaluated endothelial function, the deformability of red blood cells, antioxidant activity of blood plasma and the intensity of lipid peroxidation depending on the degree of iron deficiency due to the level of C-reactive protein as a marker of inflammation. Pregnant women in the I trimester showed signs of endothelial dysfunction and decreased erythrocyte deformability. Iron deficiency was found in 84.4% of pregnant women by the 11th week of their pregnancy. High frequency of iron deficiency in pregnant women is a consequence of changes in reference standards, but despite this, determination of the concentration of serum ferritin is likely to be of great functional importance not limited by the diagnosing of iron deficiency. The obtained results allow us to revalue the role of iron deficiency diagnosing in the I trimester of pregnancy and provide additional opportunities for prevention of placental insufficiency.

Анемия во время беременности все еще является причиной высокой перинатальной заболеваемости и смертности [13, 24]. Основной причиной ее развития

является повышенная потребность организма женщины в железе, которая развивается на фоне дефицита железа, сформировавшегося в прегравидарном периоде [2, 8].

Профилактика дефицита железа у беременных женщин позволяет снизить частоту развития анемии, а лечение анемии, как правило, приводит к нормализации гематологи-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии, тел. 8 (0212) 23-01-07 – Петухов В.С.

ческой картины, что закономерно должно приводить к улучшению исходов беременности [19]. Однако мета-анализ контролируемых клинических исследований показал, что умеренное снижение концентрации гемоглобина не только не ухудшает течение и исходы беременности, но ассоциировано с лучшими показателями состояния новорожденных в сравнении с нормальным уровнем гемоглобина^A [21, 22].

Решение данного вопроса в научных работах последних лет во многом меняет сложившиеся представления о патогенезе анемии во время беременности и требует более тонкого понимания проблемы дефицита железа у беременных.

В исследованиях Rush D. [26] было показано, что средний уровень гемоглобина у беременных женщин, получавших терапию железом, и группы контроля различался на 5–15 г/л (125–130 и 110–120 г/л соответственно). Подобная разница, по мнению исследователей [11, 26], не является причиной развития функционально значимой системной гипоксии и не дает преимуществ с точки зрения компенсации физиологической кровопотери в родах. Кроме того, высокий уровень гемоглобина в большинстве случаев не зависит от запаса железа, однако ассоциирован с неблагоприятными исходами беременности [20]. Необходимо отметить, что клиническое значение анемии тяжелой степени ни в одном из указанных исследований сомнению не подвергалось.

Отсутствие связи между эффективным лечением анемии и улучшением исходов беременности перемещает акцент с абсолютно-го уровня гемоглобина как целевого фактора терапии и профилактики в сторону депо железа в виде ферритина.

Являясь металлом с переменной валентностью, железо легко способствует образованию в организме активных форм кислорода, которые могут вызывать повреждение эндотелия [16]. Основным источником редокс-активного железа является гем, в особенности, когда он теряет связь с внутриклеточными белками. Свободный гем потенцирует действие полиморфноядерных лейкоцитов – других ис-

точников активных форм кислорода, а также способствует образованию цитотоксических продуктов из липопротеидов низкой плотности. Гемоглобин содержит наибольшее количество гема и таким образом представляет потенциальную опасность для эндотелия. В свою очередь, эндотелиальные клетки обладают двумя основными механизмами защиты: синтезом гемоксигеназы-1 и ферритина [16].

Предпосылки для повреждения эндотелия легко возникают при беременности отягощенной анемией. Как было показано в ряде исследований [25] анемия у беременных сопровождается развитием оксидативного стресса, а терапия железом, как правило, способствует его развитию. Дисфункция эндотелия, в свою очередь, является причиной синдрома неадекватной продукции эритропоэтина на гипоксию и, таким образом, усугубляет течение анемии и является предиктором гестоза [3, 25], неблагоприятных исходов беременности и более высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшей жизни [15]. Таким образом, принципиальная роль внутриклеточного ферритина – хранение внутриклеточного железа в биодоступной, нетоксичной форме. Концентрация сывороточного ферритина коррелирует с внутриклеточным депо и поэтому используется для диагностики дефицита железа в организме. Кроме того, установлено, что сывороточный ферритин является важным ангиогенным фактором (рис. 1) и, связывая высокие концентрации кининогена, индуцирует пролиферацию эндотелиоцитов и образование кровеносных сосудов [14].

Особенное значение этот механизм регуляции ангиогенеза имеет в условиях воспаления, когда активируется большое количество калликреина. В этой связи, низкая концентрация сывороточного ферритина в I триместре беременности, являясь отражением дефицита железа, может быть причиной несовершенного плацентарного ангиогенеза и увеличивать риск развития плацентарной недостаточности и других осложнений. В свою очередь, железодефицитная анемия манифестирует наиболее часто во II триместре беременности уже после формирования плаценты, а терапия

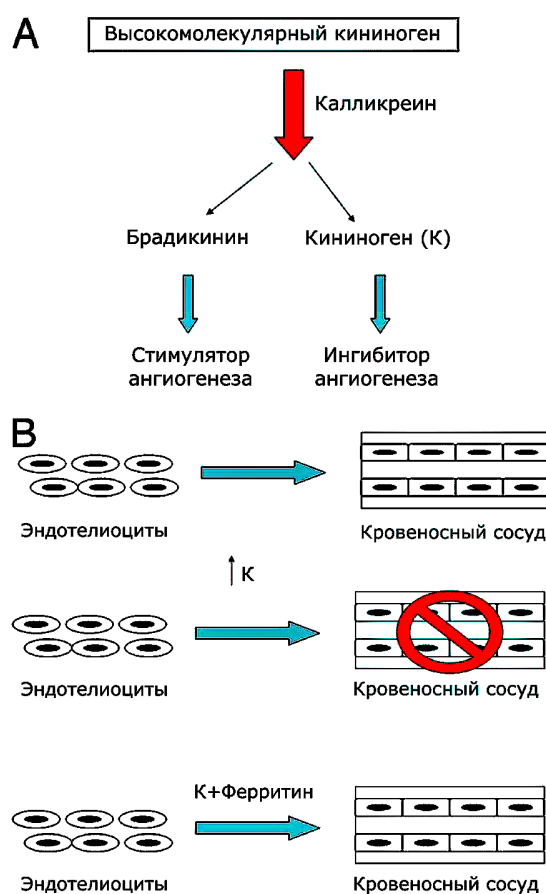


Рис. 1. Сывороточный ферритин регулирует образование сосудов (адаптировано Domenico I.D., Ward D.M., Kaplan J., 2009):

- (A) Под действием калликреина из высокомолекулярного кининогена образуются брадикинин – стимулятор и кининоген – ингибитор ангиогенеза;
- (B) Эндотелиоциты образуют новые кровеносные сосуды. Высокая концентрация кининогена запускает апоптоз активно пролиферирующих клеток эндотелия и нарушает ангиогенез. Сывороточный ферритин связывает кининоген и т.о. выступает промотором пролиферации эндотелиоцитов с образованием кровеносных сосудов.

железом не может в значительной степени повлиять на реализацию подобных рисков.

Более того, было показано, что для плацентарного ангиогенеза условия относительной гипоксии являются даже более благоприятными, чем нормоксии или гипероксии [12]. Kadyrov et al., показали, что ворсинки хориона у женщин с анемией имеют большее число закладок сосудов, чем в норме [18]. И наоборот, Alon et al. было выявлено, что на периферии развивающейся плаценты в условиях гипероксии ворсинки аваскулярны или содержат дегенеративные капилляры [27]. Причиной этого считают оксидативный стресс, развивающийся в условиях избытка кислорода, в

то время как гипоксия стимулирует образование ангиогенных факторов и необходима для пролиферации и инвазии трофобласта [6].

Дальнейшего изучения требует и состояние самих эритроцитов, структурно-функциональные свойства мембраны которых изменяются в условиях дефицита железа [9], что может иметь гораздо большее функциональное значение при беременности, нежели изменение абсолютного уровня гемоглобина.

Цель работы – изучить состояние эндотелия, деформируемость эритроцитов и уровень С-реактивного белка в норме при дефиците железа и железодефицитной анемии в I триместре беременности.

Методы

Нами были обследованы 116 женщин в I триместре беременности, наблюдавшихся в УЗ ЖК ГУЗ ВГЦП в 2010 году. Критериями включения в исследование были: возраст 18 лет и более, срок беременности до 14 недель, подписанное информированное согласие пациента; для группы контроля дополнительно 18-22 день менструального цикла. Критериями исключения служили: тяжелые соматические и системные заболевания, заболевания печени, прием препаратов железа (включая поливитамины) до начала исследования. Данные о влиянии беременности на состояние эндотелия и деформируемость эритроцитов ограничены, а референтные значения их маркеров не определены. В связи с этим, нами также были обследованы 23 здоровые небеременные женщины.

Гематологический анализ крови выполнялся с использованием автоматического анализатора MEK 6813 Celltac Alfa, Nihon Kohden, (Япония). Уровень сывороточного ферритина определялся методом ИФА с использованием наборов ХОП ИБОХ "ИФА-Ферритин" (Беларусь). Критерии железодефицитных состояний при беременности изложены в таблице 1 [4, 5, 7].

Количественное определение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови осуществляли иммунотурбидиметрически с использованием автоматического биохимического анализатора открытого типа А-15 Biosystems (Испания). Для изучения состояния

эндотелия определяли количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в 100 мкл плазмы крови по методу J. Hladovec и соавт. (1978) Количество белка в ЦЭК определяли по методу Лоури (1951). Оценку деформируемости эритроцитов определяли фильтрационным способом по методу Васильева А.П. (1991). Определение интенсивности процесса перекисного окисления липидов и общей антиоксидантной активности выполняли методом индуцированной хемилюминесценции в сыворотке крови с использованием биохемилюминометра БХЛ-06. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета программ Statistica 7,0. Проверку нормальности распределения данных осуществляли с использованием критерия Шапиро-Уилка. Значения представляли как $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, а σ – стандартное отклонение. Сравнение между двумя независимыми группами проводили в зависимости от типа распределения с использованием критерия Стьюдента или критерия Манна-Уитни. Вероятность справедливости нулевой гипотезы (p) принимали при 5% уровне значимости ($p < 0,05$). Сравнение нескольких независимых групп осуществляли при помощи непараметрического метода Краскела-Уоллеса и попарного сравнения групп с помощью критерия Манна-Уитни и поправки Бонеферрони ($p < 0,0125$). Для оценки связи между признаками использовали коэффициент корреляции Пирсона.

Таблица 1

Критерии железодефицитных состояний при беременности [4, 5, 7]

Сывороточный ферритин, мкг/л	Гемоглобин, г/л	Интерпретация
$СФ \geq 40$	$Hb \geq 110$ г/л	Отсутствие дефицита железа в организме
$20 \geq СФ < 40$	$Hb \geq 110$ г/л	Прелатентный дефицит железа
$12 \geq СФ < 20$	$Hb \geq 110$ г/л	Латентный дефицит железа
$СФ < 12$	$Hb \leq 110$ г/л	Железодефицитная анемия

Результаты и обсуждение

Средний возраст обследованных женщин основной группы составил 26 ± 4 года, срок беременности на момент обследования $76,6 \pm 13,7$ дня. В 50% случаев (58 женщин) данная беременность была первой в анамнезе. При этом первые роды предстояли 66,4% (77 пациенток). Самопроизвольные аборт в анамнезе отмечали 17 женщин (14,7%), медицинские - 28 женщин (24,1%). Экстрагенитальные заболевания имели 46,6% (54 пациентки) из обследованных женщин, гинекологические заболевания в анамнезе выявлены у 91 беременной (78,5%), инфекции, передаваемые половым путем, в 20,6% (24 женщины). Анемия в I триместре беременности встречалась в 7 случаях (6%), латентный дефицит железа в 78 случаях (67,2%), прелатентный дефицит железа в 20 случаях (17,2%), нормальный запас железа в 11 случаях (9,5%). У 16 женщин (13,8% случаев) уровень сывороточного ферритина был равен нулю. Из 7 случаев анемии 4 представляли собой железодефицитную анемию, 2 - анемию воспаления и в одном случае имел место функциональный дефицит железа.

В целом, в выборочной совокупности не было выявлено статистически значимой корреляции между уровнем гемоглобина, концентрацией сывороточного ферритина, С-реактивного белка, числом циркулирующих эндотелиальных клеток и индексом деформируемости эритроцитов.

Сравнение исследуемых показателей в группе исследования и контроля приведены в таблице 2.

Обращает на себя внимание тот факт, что 60,9% женщин группы контроля и 84,4% беременных имели дефицит железа, хотя средний уровень сывороточного ферритина достоверно не отличался. Дефицит железа в I триместре носит условный характер и связан не с истинным снижением концентрации сывороточного ферритина, а с изменением его референтных значений (нормальный уровень у небеременных женщин - 12 нг/мл, у беременных - 40 нг/мл) [5, 7, 17, 23]. В силу этих различий (увеличение нормы более чем в 3 раза)

выявленные концентрации выходят за диапазон допустимых. На первый план, таким образом, выходит прегравидарная профилактика дефицита железа, поскольку в большинстве случаев он имеет место еще до беременности.

Среднее количество циркулирующих эндотелиальных клеток у беременных женщин в I триместре выше по сравнению с небеременными женщинами, так же, как и концентрация белка в ЦЭК. Появление в крови циркулирующих эндотелиальных клеток является высокоспецифическим маркером дисфункции эндотелия. Согласно данным исследований [3], повреждение эндотелия у беременных определяется при уровне эндотелиоцитов – более 24 клеток в 100 мкл плазмы. Дисфункция эндотелия, вероятно, является следствием оксидативного стресса, о чем свидетельствует снижение антиоксидантной активности плазмы у беременных женщин, по отношению к активности перекисного окисления липидов. Достоверно более низкой у беременных является концентрация продуктов деградации оксида азота. На этом фоне отмечено снижение деформируемости эритроцитов в I триместре беременности. Диаметр диска эритроцитов (~ 8 мкм) больше просвета капилляров (3-7 мкм), поэтому снижение эластичности мембран нарушает трансапиллярное движение эритроцитов и неизбежно ведет к развитию тканевой гипоксии, увеличивая риски развития плацентарной недостаточности. Корреляции числа циркулирующих эндотелиальных клеток и индекса деформируемости эритроцитов между собой не выявлено.

Для дальнейшего анализа мы разделили беременных женщин на две группы: здоровых и имеющих анемию. Сравнение изучаемых лабораторных параметров в группах выявило статистически достоверную разницу ($p < 0,05$) в уровне гемоглобина (HGB), гематокрите (HCT), среднем содержании (MCH), средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC). Особого внимания заслуживают результаты исследования количества циркулирующих эндотелиальных клеток и содержания белка в ЦЭК (PSEC) – эти показатели были ниже в группе беременных с анемией. Таким образом, выраженность дисфункции эндоте-

Таблица 2

Основные лабораторные параметры у беременных и небеременных женщин

Исследуемые показатели	I триместр беременности, n=116	Небеременные женщины, n=23
Hb, г/л	124,9±9,3*	139,1±9,2*
СФ, нг/мл	16,7±23,7	11,0±12,9
СРБ, мг/л	11,9±2,7	11,8±1,0
ЦЭК, в 100 мкл	41,9±12,9*	27,9±9,9*
КДЭ	68,2±5,7*	75,1±5,2*
RBC, 10 ¹² /л	4,29±0,29*	4,66±0,28*
HCT	36,6±3,3*	40,7±3,1*
MCV, фл	85,5±6,7*	86,8±7,1*
MCH, пкг	29,2±2,1	29,7±1,9
MCHC, г/л	342,4±29,9	337,2±15,1
RDW, %	13,7±0,9	13,3±0,5
PCEC, г/л	211,3±200,6*	89,1±80,5*
P, г/л	70,8±10,8	72,4±12,3
NO, мкМ	32,6±13,1*	38,6±13,7
tg2	0,25±0,04*	0,28±0,04*
I/S	0,113±0,02	0,117±0,01
S	9,3±1,1*	9,7±0,8*
I	1,06±0,1*	1,14±0,09*

Примечание: * - различия статистически достоверны ($p<0,05$); HGB – гемоглобин, RBC – эритроциты, HCT – гематокрит, MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците, RDW – распределение эритроцитов по объему, СФ – сывороточный ферритин, ЦЭК – циркулирующие эндотелиальные клетки, СРБ – С-реактивный белок, КДЭ – коэффициент деформируемости эритроцитов, РСЕС – концентрация белка в ЦЭК, Р – общий белок, NO – нитраты и нитриты, tg2, I/S – показатели активности антиоксидантной системы, S, I – показатели интенсивности перекисного окисления липидов.

лия была выше в группе женщин с нормальным уровнем гемоглобина. Достоверных отличий в уровне сывороточного ферритина (СФ), С-реактивного белка (СРБ) и деформируемости эритроцитов отмечено не было (табл. 3).

Необходимо отметить, что средний уровень сывороточного ферритина в группе беременных с анемией был выше, чем в группе здоровых женщин, и не коррелировал с уровнем гемоглобина ($r=0,03$). Отчасти этот факт

объясняется тем, что часть случаев анемии протекает на фоне воспаления или является его следствием. Вирусные и бактериальные инфекции, протекая в клинически значимой или латентной форме, могут стать причиной такого варианта анемии во время беременности. Образуется так называемая «ловушка для железа». Железо в большей степени связывается с ферритином и макрофагами, нарушена регуляция экспрессии эритроцитарных рецепторов к трансферрину, снижено всасывание

Таблица 3

**Основные лабораторные параметры в I триместре у здоровых беременных
и беременных с анемией**

	Норма, n=109	Анемия, n=7
Hb, г/л	126,3±7,8*	104,0±3,8*
СФ нг/мл	16,5±22,9	20,4±36,4
СРБ мг/л	12,0±2,8	11,6±1,3
ЦЭК в 100 мкл	42,5±12,7	33,4±13,7
КДЭ	68,2±5,8	68,7±5,4
RBC, 10 ¹² /л	4,3±0,3	4,1±0,4
HCT	36,8±3,3*	33,7±2,8*
MCV, фл	85,7±6,7	82,8±7,1
MCH, пкг	29,4±1,9*	25,6±1,9*
MCHC, г/л	344,5±29,3*	309,9±20,7*
RDW	13,7±0,8	13,9±1,5
PCEC, г/л	221,3±201,8	41,3±42,8*
P, г/л	70,3±10,8	78,6±8,1
NO, мкМ	33,1±13,3	25,6±5,5
tg2	0,253±0,04	0,279±0,03
I/S	0,113±0,02	0,112±0,01
S	9,3±1,1	10,1±0,9
I	1,98±0,1	1,13±0,06

Примечание: * - различия статистически достоверны (p<0,05).

железа в кишечнике, а провоспалительные цитокины ингибируют синтез эритропоэтина [10]. Таким образом, осуществляется блокада доступного железа в отсутствие его истинного дефицита. Это может служить причиной неэффективности терапии железом у таких пациентов.

Далее, все беременные были распределены в одну из четырех групп в зависимости от концентрации сывороточного ферритина. Уровень сывороточного ферритина в группах соответствует общепринятым стадиям дефицита железа у беременных. Нами выявлены достоверные отличия индекса деформируемости эритроцитов и общей антиоксидантной активности плазмы крови (tg) в зависимости от концентрации сывороточного ферритина

(табл. 4). Статистические различия относительно уровня общего белка (P), перекисного окисления липидов (S, I_{max}), содержания белка в ЦЭК (PCEC) и продуктов деградации оксида азота (NO) не выявлены. Определение концентрации сывороточного ферритина у беременных в I триместре, таким образом, имеет важное функциональное значение а его роль, вероятно, не ограничивается исключительно диагностикой дефицита железа, но предоставляет дополнительные возможности профилактики плацентарной недостаточности.

Заключение

На основании выполненных исследований можно сделать следующие выводы:

Таблица 4

Основные лабораторные параметры у беременных женщин с дефицитом железа различной степени

	1	2	3	4
	СФ<12 нг/мл n=64	12<СФ<20 нг/мл n=19	20<СФ<40 нг/мл n=20	СФ>40 нг/мл n=13
	Латентный дефицит железа/анемия	Латентный дефицит железа	Прелатентный дефицит железа	Норма
HGB	124,7±9,6	125,5±8,2	125,6±9,7	124,3±9,6
SF	3,4±3,5^{2,3,4}	14,4±2,1^{1,3,4}	29,6±4,8^{1,2,4}	65,9±37,8^{1,2,3}
CRP	11,7±1,3	11,6±1,1	11,9±1,7	13,9±7,2
CEC	41,9±12,9	44,9±11,2	41,0±14,5	38,7±13,1
KDE	68,5±6,0	70,9±5,3⁴	67,0±4,5	64,8±5,0²
RBC	4,3±0,3	4,2±0,3	4,3±0,3	4,2±0,3
HCT	36,5±3,5	36,9±3,2	36,7±3,4	36,2±2,4
MCV	84,5±7,4	87,1±2,3	86,6±5,8	86,7±5,9
MCH	28,8±2,3	29,6±1,9	29,6±1,7	29,7±1,8
MCHC	342,3±32,2	340,8±29,8	343,3±26,0	343,6±27,5
RDW	13,9±1,0	13,4±1,0	13,6±0,6	13,3±0,5
PCEC	177,6±184,5	215,7±201,4	257,4±211,2	307,12±241,3
P	70,1±10,9	72,5±12,1	71,6±8,8	70,7±12,3
NO	31,1±13,4	36,9±12,2	32,8±12,7	34,1±13,4
tg	0,257±0,04	0,243±0,06	0,273±0,02⁴	0,233±0,06³
I/S	0,115±0,02	0,112±0,01	0,115±0,01	0,107±0,03
S	9,22±1,2	9,47±1,1	9,52±0,8	9,20±1,2
I _{max}	1,05±0,1	1,05±0,1	1,09±0,07	1,05±0,12

Примечание: ^{1,2,3,4} - надстрочные индексы указывают достоверные различия между группами (p<0,0125), с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений.

1. В первом триместре беременности дефицит железа в среднем выявляется к 11-ой неделе у 84,4% беременных. Сформированный дефицит железа (в том числе в 13,8% случаев с нулевым уровнем сыровоточного ферритина) в период активной плацентации может являться дополнительным фактором риска развития плацентарной недостаточности еще до развития анемии. Использование препара-

тов железа в I триместре беременности для коррекции дефицита железа продиктовано в первую очередь необходимостью профилактики несовершенного ангиогенеза и плацентарной недостаточности, а не достижением максимально возможного уровня гемоглобина.

2. В большинстве случаев дефицит железа возникает до беременности, а его высокая распространенность в I триместре являет-

ся следствием увеличения референтных значений сывороточного ферритина для беременных женщин. Учитывая этот факт, целесообразно начинать профилактику дефицита железа еще в прегравидарном периоде.

3. В первом триместре беременности определяется более высокое содержание циркулирующих эндотелиальных клеток, что является признаком дисфункции эндотелия, а также более низкая деформируемость эритроцитов по сравнению с небеременными женщинами, что является дополнительным фактором риска развития плацентарной недостаточности. Определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток и индекса деформируемости эритроцитов позволяет дифференцировано подходить к определению групп риска, обоснованию целесообразности и безопасности терапии и профилактики препаратами железа, учитывая их прооксидантные свойства.

4. Выявлены достоверные отличия индекса деформируемости эритроцитов, общей антиоксидантной активности плазмы крови в зависимости от концентрации сывороточного ферритина у женщин в I триместре беременности. Тогда как при сравнении беременных, имеющих анемию, и здоровых беременных подобные различия не выявлялись. Таким образом, определение концентрации гемоглобина и сывороточного ферритина предоставляет дополнительные функциональные возможности, не ограниченные диагностикой манифестного или латентного дефицита железа.

Литература

1. Бурлев, В.А. Неадекватная продукция эритропоэтина у беременных с гестозом и железодефицитной анемией / В.А. Бурлев, Е.Н. Коноводова, Н.А. Ильясова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 6. – С. 16–20.
2. Занько, С.Н. Железодефицитная анемия и беременность / С.Н. Занько // Охрана материнства и детства. – 2005. – № 6. – С. 69–72.
3. Киселева, Н.И. Актуальные проблемы гестоза (патогенез, диагностика, профилактика и лечение) / Н.И. Киселева, С.Н. Занько, А.П. Солодков. – Витебск: ВГМУ, 2007. – 196 с.
4. Лакотко, Н.Н. Дефицит железа у беременных женщин: лечебно-диагностические аспекты, лактация, качество жизни: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Н.Н. Лакотко. – Минск, 2008. – 146 л.
5. Малевиц, Ю.К. Профилактика дефицита железа у беременных / Ю.К. Малевиц, Л.А. Смирнова, Н.Н. Лакотко // Рецепт. Спец. вып. К 100-летию со дня рождения Л.С. Персианинова. – 2008. – С. 147–151.
6. Роль кислорода и его метаболитов в развитии плаценты / А.В. Арутюнян [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. LVII, № 4. – С. 115–121.
7. Смирнова, Л.А. Ферропротеины при лейкозах и анемиях (патогенетическое, диагностическое и прогностическое значение): дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.29 / Л.А. Смирнова. – Минск, 2005. – 231 л.
8. Смирнова, Л.А. Дефицит железа у беременных / Л.А. Смирнова, Л.М. Минайчева // Охрана материнства и детства. – 2000. – № 1. – С. 62–70.
9. Терещенко, С.Ю. Структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов девочек-подростков и молодых женщин при латентном дефиците железа / С.Ю. Терещенко, Э.В. Каспаров, О.А. Пахмутова // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 4. – С. 97–103.
10. Хух, Р. Анемия во время беременности и в послеродовом периоде / Р. Хух, К. Брейман. – М.: Триада-Х, 2007. – 73 с.
11. Beaton, G.H. Iron needs during pregnancy: do we need to rethink our targets? / G.H. Beaton // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – № 72. – P. 265–271.
12. Burton G.J. Regulation of vascular growth and function in the human placenta / G.J. Burton, D.S. Charnock-Jones, E. Jauniaux // Reproduction. – 2009. – N 138. – P. 895–902.
13. Candio, F. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy: RHL commentary (last revised: 23 November 2007) / F. Candio, G.J. Hofmeyr // The WHO Reproductive Health Library; Geneva: World Health Organization [Electronic resource]. – 2007. – Mode of access : http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/medical/anaemia/cfcom/en/index.html.
14. Domenico, I.D. Serum ferritin regulates blood vessel formation: A role beyond iron storage / I.D. Domenico, D.M. Ward, J. Kaplan // PNAS. – 2009. – Vol. 106, N 6. – P. 1683–1684.
15. Endothelial Dysfunction: A Link Among Preeclampsia, Recurrent Pregnancy Loss, and Future Cardiovascular Events? / A.M. Germain [et al.] // Hypertension. – 2007. – N 49. – P. 90–95.
16. Haem, haem oxygenase and ferritin in vascular endothelial cell injury / J. Balla [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2003. – N 18. – P. 8–12.
17. Hoffman, R. Hematology: Basic Principles and Practice / R. Hoffman [et al.]. – 4th ed. – Philadelphia, P: Churchill Livingstone, 2005. – 482 p.
18. Increased fetoplacental angiogenesis during first trimester in anaemic women / M. Kadyrov [et al.] // Lancet. – 1998. – N 352. – P. 1747–1749.

19. Kongnyuy, E. Effets de la supplémentation systématique en fer, par voie orale, avec ou sans acide folique, chez la femme enceinte : Aspects pratiques de la BSG (dernière mise à jour: 4 janvier 2007) / E. Kongnyuy, N. van den Broek // Bibliothèque de Santé Gynécologique de l'OMS; Genève : Organisation mondiale de la Santé [Ressource électronique]. – 2007. – Mode d'accès : http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/antenatal_care/nutrition/nvguide/fr/index.html.
20. Lao, T.T. Third trimester iron status and pregnancy outcome in non-anemic women; pregnancy unfavourably affected by maternal iron excess / T.T. Lao, K.F. Tam, L. Y. Chan // Hum. Reprod. – 2002. – № 15. – P. 1843–1848.
21. Mahomed, K. Iron and folate supplementation in pregnancy (Cochrane Review) / K. Mahomed // The Cochrane Library. – 2004. – Is. 4. – Chichester: John Wiley & Sons, 2004.
22. Mahomed, K. Iron supplementation in pregnancy (Cochrane Review) / K. Mahomed // The Cochrane Library. – 2004. – Is. 4. – Chichester: John Wiley & Sons, 2004.
23. McPherson, R.A. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods / R.A. McPherson, M.R. Pincus. – 21st ed. – Philadelphia, Pa: WB Saunders, 2007. – 78 p.
24. Reveiz, L. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy (Review) / L. Reveiz, G.M.L. Gyte, L.G. Cuervo // The Cochrane Library. – 2007. – Is. 4. – John Wiley & Sons, 2007. – 109 p.
25. Role Of Oxidative Stress While controlling Iron Deficiency Anemia During Pregnancy - Indian Scenario / N. Kumar [et al.] // Indian Journal of Clinical Biochemistry. – 2009. – N 24. – P. 5-14.
26. Rush, D. Nutrition and maternal mortality in the developing world / D. Rush // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – № 72. – P. 212–240.
27. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity / T. Alon [et al.] // Nature Medicine. – 1995. – N 1. – P. 1024–1028.

*Поступила 15.07.2011 г.
Принята в печать 02.09.2011 г.*



ЭФФЕКТИВНОСТЬ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ И ПЕРЫВИСТОЙ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

МАТЮЩЕНКО О.В.

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

Резюме. В статье приведены результаты эффективности специфической иммунотерапии (СИТ) и гипобарической адаптации в лечении детей с аллергическими заболеваниями.

Выявлено, что у 70% детей в процессе лечения в стационаре с применением курса СИТ наблюдается снижение ИЛ-4 и ИЛ-6 ($p<0,05$), IgE общего и ФНО- α ($p<0,1$), что свидетельствует о переключении иммунного ответа с Th2-типа на Th-1 уже после 2 недель соответствующего лечения. Однако у 30% пациентов отмечается повышение концентраций ИЛ-6 и ФНО- α ($p<0,05$), IgE общего ($p<0,1$), что указывает на необходимость отбора таких пациентов для возможной дальнейшей иммуномодулирующей терапии.

После прохождения курса гипобарической адаптации у детей с аллергическими заболеваниями ($n=15$) выявляется достоверное снижение концентрации ИЛ-4 ($p=0,048$) и не наблюдается повышение уровней ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке крови.

Ключевые слова: специфическая иммунотерапия, гипобарическая адаптация, аллергия.

Abstract. This article presents the results of effectiveness of specific immunotherapy (SIT) and hypobaric adaptation in the treatment of children with allergic diseases.

We have revealed the decrease of IL-4 and IL-6 ($p<0,05$), IgE total and TNF- α ($p<0,1$) in 70% of children after SIT course in the hospital, that testifies to the switch of immune response from Th2-type to Th1-type after 2 weeks of appropriate treatment. However, 30% of patients after SIT had increased concentrations of IL-6 and TNF- α ($p<0,05$), IgE total ($p<0,1$), that suggests the necessity to select such patients for possible further immunomodulating therapy.

We have also found out reliable reduction of the concentration of IL-4 ($p=0,048$) in children with allergic diseases after undergoing the course of hypobaric adaptation ($n=15$). The increase of blood serum levels of IL-6 and TNF- α hasn't been observed after treatment.

Ежегодное увеличение распространенности аллергической патологии представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Международная статисти-

ка свидетельствует, что за последние два десятилетия заболеваемость аллергией повсеместно возросла в 3-4 раза, а также наметилась тенденция к формированию более тяжелых форм болезни [1-3].

Именно поэтому совершенствование существующих методов лечения аллергических заболеваний и поиск новых возможнос-

тей иммунокоррекции являются первостепенными задачами организаций здравоохранения многих стран мира. Актуальность этого обоснована ещё и тем, что аллергией страдают преимущественно молодые, трудоспособные люди, определяющие экономический и творческий потенциал общества [1]. Кроме того, в последние годы наблюдается неуклонный рост удельного веса аллергии среди детей.

Специфическая иммунотерапия (СИТ), или специфическая аллерговакцинация (САВ), считается в настоящее время одним из наиболее эффективных методов лечения заболеваний, в патогенезе которых лежат IgE-зависимые аллергические реакции. В связи с этим, САВ может быть успешно применена в качестве основного метода лечения ряда распространенных аллергических болезней, имеющих рецидивирующее течение, таких, например, как поллиноз, бронхиальная астма, атопический дерматит, так как, воздействуя непосредственно на иммунологическую фазу иммунного ответа, САВ предотвращает обострение и дальнейшее прогрессирование данных заболеваний [4-6].

Несмотря на то, что первая публикация о лечебном применении САВ появилась 100 лет назад, механизмы её сложны и до сих пор продолжают уточняться. Многие исследователи связывают эффект САВ с индукцией блокирующих IgG – антител, преимущественно субклассов IgG4 и IgG1 и уменьшением синтеза IgE [1, 7].

Продукция IgE или IgG определяется Т-лимфоцитами хелперами, которые под воздействием антигенной стимуляции могут дифференцироваться из Th0 в Th-клетки 1 или 2 типа. У человека Th1-клетки, как правило, продуцируют интерферон- γ , ИЛ-2, ИЛ-12, ФНО. Th-1 опосредованный вариант иммунного ответа приводит к продукции IgG-антител. У детей с атопией в ответ на аллерген происходит преимущественная активация Th2-лимфоцитов, которые участвуют в запуске и поддержании продукции IgE-антител, вырабатывая главным образом ИЛ-4, а также другие проаллергенные цитокины, такие, как ИЛ-3, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13 и гранулоцито-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор (ГМ-КСФ).

Цитокины, выделяемые Th2-клетками, способны подавлять функциональную активность Th1-клеток, и наоборот. [8, 9].

В соответствии с современными представлениями полагается, что в основе эффективности САВ лежит фенотипическая коррекция иммунного ответа на конкретный антиген, а именно переключение иммунного ответа с Th2-типа на Th1-тип с изменением профиля соответствующих цитокинов, приводящее в итоге к подавлению атопического ответа и развитию клинической толерантности к соответствующему аллергену [1, 7, 10].

В процессе САВ в сыворотке крови пациентов может наблюдаться снижение титров аллергенспецифичного IgE, и, хотя уровень общего IgE снижается незначительно, предотвращается его резкое сезонное увеличение [11, 12]. Однако далеко не всегда наблюдается значительное увеличение IgG-антител и снижение продукции IgE-антител к аллергену, которым проводилась САВ, несмотря на выраженный положительный клинический эффект лечения [13].

Ряд авторов считает, что к механизмам САВ может быть отнесено образование анти IgE-антител в сыворотки крови пациентов, наблюдаемое преимущественно на фоне иммунотерапии в повышенной концентрации [14, 15]. Кроме того, не менее важное значение отводится таким механизмам, как супрессия иммунного ответа посредством увеличения пула аллергенспецифических клеток-супрессоров, индукция апоптоза Th2, избирательная активация изоферментных систем клеток, разрушающих аллерген, усиление деградации и утилизации аллергенов вследствие повышающейся в процессе аллерговакцинации абзимной активности иммуноглобулинов [10].

Таким образом, несмотря на всю сложность и многообразие аллергенспецифических и неспецифических механизмов САВ, единым остается мнение, что САВ может воздействовать практически на все патогенетически значимые звенья аллергического процесса [2, 16], в том числе и на системные иммунорегуляторные механизмы [17].

Суть метода САВ заключается в том, что в организм пациента по заранее разработан-

ным схемам вводят постепенно возрастающие дозы причинно значимого аллергена на протяжении относительно длительного времени. Основной целью метода является достижение клинко-иммунологической толерантности больного к данному аллергену, которая проявляется дальнейшим уменьшением или исчезновением клинических симптомов соответствующего аллергического заболевания в условиях естественной экспозиции аллергена. Это позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов и сократить расходы на фармакологическую терапию с использованием различных противоаллергических препаратов.

Тем не менее, в последнее время всё большее распространение получают немедикаментозные методы лечения и реабилитации детей с аллергопатологией, например гипобарическая адаптация. Большим преимуществом метода является хорошее сочетание со стандартными схемами лечения, возможность уменьшения объема и длительности применения лекарственных препаратов за счет потенцирования лечебных эффектов, а так же безвредность при правильно выбранных показаниях и грамотном применении [18].

Метод барокамерной гипобарической адаптации основан на создании для организма условий пониженного атмосферного давления и, как следствие этого, – пониженного парциального давления кислорода при постоянном процентном соотношении составляющих атмосферного воздуха. В процессе адаптации к барокамерной гипоксии происходит активация основных антиоксидантных систем в жизненно важных органах, повышается общая резистентность организма ко многим другим факторам. [19].

Более того, в исследованиях некоторых авторов показано, что гипобарическая адаптация способна подавлять аллергические реакции замедленного типа и поэтому может быть использована для предотвращения развития ряда аллергических заболеваний, таких, например, как бронхиальная астма, аллергические дерматиты и т.д. [20].

Цель работы – доказать клинко-иммунологическую эффективность применения САВ и прерывистой гипобарической адапта-

ции в лечении детей, страдающих аллергическими заболеваниями, и выявить возможные корреляционные взаимоотношения.

Методы

На базе аллергологического отделения Витебской детской областной клинической больницы обследовано 30 детей (среди них 21 мальчик и 9 девочек), которым в качестве основного метода лечения проводилась САВ с причинно значимым аллергеном. В ходе проводимого лечения, в зависимости от тенденции к понижению или повышению изучаемых показателей в сыворотке крови, было сформировано 2 подгруппы детей. В первую подгруппу вошли дети ($n=21$), у которых в динамике наблюдалось снижение исследуемых цитокинов и IgE в сыворотке крови, а вторую подгруппу сформировали те пациенты ($n=9$), в результате лечения которых наблюдалось стойкое повышение исследуемых показателей при исключении инфекционной заболеваемости и/или обострения какой-либо сопутствующей патологии.

Средняя продолжительность курса САВ в стационаре составила $19,8 \pm 2,1$ дней. В исследуемой группе детей 22 ребенка имели ранее выставленный диагноз поллиноз, 8 пациентов – аллергическую бронхиальную астму. Средний возраст больных составил $11,2 \pm 0,8$ лет. Группу сравнения сформировали 10 практически здоровых детей (6 мальчиков и 4 девочки), у которых отсутствовали какие-либо аллергические заболевания. Средний возраст группы составил $12,5 \pm 2,1$ лет.

Все дети проходили лечение в состоянии ремиссии основного заболевания. Был проведен тщательный сбор анамнеза заболевания, дети обследовались клинически, лабораторно (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, мазок из носа на эозинофилы, анализ кала на яйца гельминтов, соскоб на энтеробиоз). Кожные скарификационные пробы (КСП) и САВ проводили с наборами бытовых аллергенов производства ОАО “Биомед” им И.И. Мечникова (Россия) и пыльцевых аллергенов производства ФГУП “НПО” Микроген” (Россия).

Методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) у обследованных пациентов были изучены концентрации IgE общего, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке крови с помощью наборов реактивов фирмы "Вектор-Бест" (Новосибирск, Россия). Концентрацию IgE оценивали в МЕ/мл, а концентрации ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α определяли в пг/мл.

На базе центра гипобарической адаптации и бароклиматической терапии обследовано 15 пациентов в возрасте от 4 до 13 лет (среди них 9 мальчиков и 6 девочек). В исследуемой группе 8 пациентов имели диагноз бронхиальной астмы, 7- атопический дерматит.

Адаптацию больных к гипоксии осуществляли с помощью многоместной медицинской вакуумной установки «Урал - Антарес». Основные ее параметры: длина - 9 метров, диаметр - 3 метра, вес - 16000 кг, объем лечебного отсека - 51 м³, количество посадочных мест до 15 человек, максимальная высота подъема 10 000 м. Уникальность данной установки состоит в том, что она является бароклиматической, т.е. кроме имитаций условий высокогорья, имеется возможность моделирования температурных условий (до +50°C) и влажности (до 98%) [20]. Благодаря этому можно создать экологический оптимум, т.е. стабильные условия, приближенные к тем, что имеются на южном побережье Крыма, при лечении в условиях соляных шахт и т.д. Нахождение пациентов в условиях экологического оптимума в барокамере имеет позитивный эффект на течение БА.

Схема курса гипобароадаптации включала: «ступенчатые подъемы» на высоту 1500, 2000, 2500, 3000, 3500 метров над уровнем моря. Начиная с пятого и все последующие сеансы, пациенты находились на высоте 3500 метров не менее 1 часа; «подъем» осуществлялся со скоростью 3-5 метров в секунду, «спуск» - 2-3 метра в секунду. Курс лечения состоял из 20 сеансов. Отбор больных для курса гипобароадаптации (ГБА) проводился врачами гипобаротерапевтами по направлению педиатра из учреждений здравоохранения. Во время прохождения курса учитывалась дина-

мика субъективных и объективных клинических показателей.

Определение иммуноглобулинов и цитокинов проводилось как до, так и после проведенного лечения, в контрольной группе – однократно. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0.

Результаты и обсуждение

Для оценки достоверности различий между опытной группой и группой сравнения использовали двусторонний точный критерий Фишера. В ходе исследования выявлено, что группа детей с аллергопатологией, получавшие САВ, и группа сравнения имеют достоверные различия по уровням IgE общего в сыворотке крови и концентрациям ИЛ-6 (табл. 1).

В первой подгруппе (n=21) нами обследованы 15 мальчиков и 6 девочек. Средняя продолжительность курса САВ в стационаре составила $19,1 \pm 2,8$ дней. В исследуемой подгруппе 14 детей имели ранее выставленный диагноз «поллиноз», 7 пациентов – аллергическую бронхиальную астму. Средний возраст больных составил $11,2 \pm 1,1$ лет.

Концентрации цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α) и IgE общего до и после САВ первой подгруппы отражены в таблице 2.

Корреляционные взаимоотношения исследуемых показателей в группе детей, получавших САВ (n=21), также изучались в ходе нашего исследования (табл. 3). Было обнаружено, что самые сильные корреляции наблюдаются между IgE ДЛ / IgE ПЛ (n=18; $r=0,9747$; $p<0,001$) и ИЛ-4 ДЛ / ИЛ-4 ПЛ ($r=0,7550$; $p<0,001$). Умеренная степень корреляции была выявлена между ИЛ-6 ДЛ / ФНО- α ДЛ (n=17; $r=0,7051$; $p=0,002$) и ИЛ-4 ДЛ / ИЛ-6 ДЛ ($r=0,5107$; $p=0,030$).

Учитывая данные анамнеза, клинического и лабораторного обследования детей, получавших САВ (n=21), были выявлены корреляционные взаимосвязи между следующими показателями: ранее перенесенные детские инфекции и уровень ИЛ-6 в сыворотке крови (n=16, $r=-0,5876$, $p=0,017$), частые острые респираторные заболевания и уровень

Таблица 1

Концентрации IgE, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке крови детей, получавших САВ, и в группе контроля ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Уровень в сыворотке крови, опытная группа (n=30)	Уровень в сыворотке крови, контрольная группа (n=10)	Достоверность различий (p)
IgE	446,35 $\pm$ 92,19	111 $\pm$ 73,92	p=0,003
ИЛ-4	11,29 $\pm$ 10,03	0,40 $\pm$ 0,32	p>0,05
ИЛ-6	118,36 $\pm$ 48,51	1,56 $\pm$ 1,32	p=0,048
ФНО- α	38,79 $\pm$ 25,40	2,06 $\pm$ 2,04	p>0,05

Примечание: М – медиана, m- границы доверительного интервала, n - количество детей.

Таблица 2

Концентрации IgE, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке крови детей, получавших САВ ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	n	Уровень в сыворотке крови до лечения	Уровень в сыворотке крови после лечения
IgE	18	456,39 $\pm$ 117,04	431,11 $\pm$ 121,54*
ИЛ-4	18	1,81 $\pm$ 1,69	0,51 $\pm$ 0,48 **
ИЛ-6	18	64,87 $\pm$ 41,15	26,95 $\pm$ 21,02**
ФНО- α	18	13,69 $\pm$ 9,28	4,44 $\pm$ 2,94 *

Примечание: М – медиана, m- границы доверительного интервала, n - количество детей; * - p<0,1; ** - p<0,05.

Таблица 3

Уровни корреляции между IgE, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α у детей, получавших курс САВ (n=21)

Иммуноглобулин	Количество человек (n)	Коэффициент корреляции (r)	Достоверность различий (p)
IgE ДЛ / IgE ПЛ	18	0,9747	p<0,001
ИЛ-4 ДЛ / ИЛ-4 ПЛ	17	0,7642	p<0,001
ИЛ-4 ДЛ / ИЛ-6 ДЛ	18	0,5107	p=0,030
ИЛ-6 ДЛ / ФНО- α ДЛ	17	0,7051	p=0,002

Примечание: ДЛ- до лечения, ПЛ- после лечения.

ФНО- α (n=17, r=-0,5380, p=0,026), возраст на момент начала симптомов заболевания и уровень ИЛ-4 (n=14, r=0,5333, p=0,050), а так же ИЛ-6 (n=14, r=0,6414, p=0,013), наличие сопутствующих заболеваний и уровень ИЛ-4 (n=15, r=-0,5282, p=0,043).

Среди пылевых аллергенов, сенсibilизация к которым определялась методом

КСП, наибольшее количество корреляционных связей с изучаемыми сывороточными показателями имели лисохвост (лисохвост и ИЛ-6: n=12, r=0,7725, p=0,003; лисохвост и ФНО- α : n=12, r=0,6759, p=0,016); костер (костер и ИЛ-6: n=12, r=0,7590, p=0,004; костер и ФНО- α : n=12, r=0,7590, p=0,004); одуванчик (одуванчик и ИЛ-4: n=12, r=-0,7695, p=0,003;

одуванчик и ИЛ-6: $n=12$, $r=-0,6006$, $p=0,039$); ежа (ежа и ИЛ-6: $n=12$, $r=0,7590$, $p=0,004$; ежа и ФНО- α : $n=12$, $r=0,7590$, $p=0,004$). У 9 пациентов выявлена корреляционная взаимосвязь между сенсibilизацией к аллергенам домашней и библиотечной пыли с уровнем ФНО- α : $r=-0,6979$, $p=0,037$ и $r=-0,9045$, $p<0,001$ соответственно.

В группе детей, у которых в ходе соответствующего лечения наблюдалось повышение уровней IgE общего и исследуемых цитокинов в сыворотке крови ($n=9$, из них 6 мальчиков и 3 девочки), средняя продолжительность курса САВ в стационаре составила $21,4 \pm 3,5$ дней. В исследуемой группе 8 детей имели ранее выставленный диагноз «поллиноз», 1 пациент – аллергическую бронхиальную астму. Средний возраст больных составил $11,7 \pm 1,3$ года.

Концентрации цитокинов (ИЛ-6 и ФНО- α) и IgE общего до и после САВ второй подгруппы отражены в таблице 4.

ИЛ-4 до лечения не выявлялся в сыворотке крови у 2 из 9 обследованных пациентов, а у 1 ребенка его концентрация была выше 50 пг/мл. После курса САВ в стационаре данный цитокин определялся у всех детей, причем в 6 из 9 случаев его концентрация после лечения превышала первоначальную более чем на 25%.

Были определены следующие корреляционные взаимоотношения между исследуемыми показателями в сыворотке крови (табл. 5).

Учитывая данные анамнеза, клинического и лабораторного обследования детей данной группы ($n=9$), были так же выявлены прямая корреляционная зависимость между лекарственной аллергией и уровнем ИЛ-4 в сыворотке крови ($n=9$; $r=0,6957$; $p=0,037$) и обратная корреляционная зависимость между наличием пищевой аллергии и уровнем ФНО- α ($n=9$; $r=-0,7246$; $p=0,027$).

Среди пылевых аллергенов наибольшее количество корреляционных связей с изу-

Таблица 4
Концентрации IgE, ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке крови детей, получавших САВ ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	n	Уровень в сыворотке крови до лечения	Уровень в сыворотке крови после лечения
IgE	8	$423,75 \pm 188,25$	$503,75 \pm 196,16^*$
ИЛ-6	7	$85,31 \pm 53,51$	$234,95 \pm 96,30^{**}$
ФНО- α	8	$17,16 \pm 10,52$	$68,99 \pm 59,90^{**}$

Примечание: М – медиана, m- границы доверительного интервала, n - количество детей; * - $p<0,1$; ** - $p<0,05$.

Таблица 5
Уровни корреляции между IgE, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α у детей, получавших курс САВ ($n=9$)

Иммуноглобулин	Количество человек (n)	Коэффициент корреляции (r)	Достоверность различий (p)
IgE ДЛ / IgE ПЛ	8	0,9581	$p<0,001$
ИЛ-4 ДЛ / ИЛ-4 ПЛ	9	0,9456	$p<0,001$
ИЛ-6 ДЛ / ФНО- α ДЛ	9	0,9500	$p<0,001$

Примечание: ДЛ - до лечения, ПЛ - после лечения.

чаемыми сывороточными показателями имели рожь (рожь и ИЛ-6: $n=9$, $r=-0,8660$, $p=0,003$; рожь и ФНО- α : $n=9$, $r=-0,8660$, $p=0,003$) и полынь (полынь и ИЛ-6: $n=9$, $r=-0,7794$, $p=0,013$; полынь и ФНО- α : $n=9$, $r=-0,8660$, $p=0,003$).

Концентрации IgE общего и ИЛ-4 до и после курса прерывистой гипобарической адаптации отражены в таблице 6.

В ходе исследования были получены достоверные различия в концентрациях ИЛ-4 до и после курса гипобарической адаптации и бароклиматической терапии ($p=0,048$).

У детей, проходивших курс гипобаротерапии, была определена сильная корреляционная взаимосвязь между ФНО- α до и после лечения ($n=15$; $r=0,7641$; $p<0,001$).

Заключение

1. У 70% детей в процессе лечения в стационаре с применением курса САВ наблюдается снижение ИЛ-4 и ИЛ-6 ($p<0,05$), IgE общего и ФНО- α ($p<0,1$), что свидетельствует о переключении иммунного ответа с Th2-типа на Th-1 уже после 2 недель соответствующего лечения.

Таблица 6

Концентрации IgE, ИЛ-4 в сыворотке крови детей, прошедших курс гипобароадаптации ($M \pm m$)

Метод лечения	Исследуемый показатель	n	Уровень в сыворотке крови до лечения	Уровень в сыворотке крови после лечения
Гипобарическая адаптация	IgE	12	$325,42 \pm 170,80$	$300,42 \pm 151,41$
	ИЛ-4	15	$0,72 \pm 0,71$	$0,10 \pm 0,05^{**}$

Примечание: М – медиана, m- границы доверительного интервала, n - количество детей; ** - $p<0,05$.

До лечения в барокамере ИЛ-6 не выявлялся в сыворотке крови у 6 из 15 обследованных детей (40%), определялся в концентрациях ниже 50 пг/мл – у 8 пациентов (53,3%) и был выше 50 пг/мл у 1 ребенка (6,7%). После 20 сеансов гипобаротерапии ИЛ-6 не выявлялся у 9 из 15 пациентов (60%), а у остальных 6 детей (40%) его уровень не превышал 50 пг/мл.

В процессе гипобарической адаптации не наблюдалось и увеличений концентраций ФНО- α в сыворотке крови детей. Так, до лечения ФНО- α не был выявлен у 10 детей из 15 (66,7%), его уровень определялся ниже 50 пг/мл у 4 пациентов (26,6%) и только у 1 ребенка (6,7%) превысил этот предел. После курса гипобаротерапии ни у одного пациента концентрация ФНО- α не превысила 50 пг/мл. Более того, у 11 детей (73,3%) он не был выявлен в сыворотке крови.

2. У 30% пациентов после курса САВ в стационаре отмечается повышение концентраций ИЛ-6 и ФНО- α ($p<0,05$), IgE общего ($p<0,1$), а концентрация ИЛ-4 возрастает более чем на 25% от исходной у 6 из 9 обследованных детей. Это может свидетельствовать о необходимости отбора таких пациентов для возможной дальнейшей иммуномодулирующей терапии.

3. При опросе и клиническом осмотре всех пациентов, получавших САВ, не отмечалось ухудшение общего самочувствия детей в ходе лечения.

4. Высокая степень корреляционной зависимости до и после САВ ($n=21$) выявляется между IgE ДЛ / IgE ПЛ ($n=18$; $r=0,9747$; $p<0,001$) и ИЛ-4 ДЛ / ИЛ-4 ПЛ ($n=17$; $r=0,7550$; $p<0,001$), что указывает на непосредственное участие IgE и ИЛ-4 в патогенезе заболевания и даёт основания по-

лагать об эффективности проводимого лечения.

5. Сильные корреляционные взаимоотношения в процессе курса САВ ($n=9$) имелись между IgE ДЛ / IgE ПЛ, ($n=8$; $r=0,9581$; $p<0,001$), ИЛ-4 ДЛ / ИЛ-4 ПЛ ($n=9$; $r=0,9456$; $p<0,001$) и ИЛ-6 ДЛ / ФНО- α ДЛ ($n=9$; $r=0,9500$; $p<0,001$).

6. В подгруппе детей, у которых в ходе САВ наблюдалось снижение изучаемых сывороточных показателей ($n=21$), наибольшее число корреляционных взаимодействий с изучаемыми цитокинами имели следующие пылевые аллергены: лисохвост (лисохвост и ИЛ-6: $n=12$, $r=0,7725$, $p=0,003$; лисохвост и ФНО- α : $n=12$, $r=0,6759$, $p=0,016$); костер (костер и ИЛ-6: $n=12$, $r=0,7590$, $p=0,004$; костер и ФНО- α : $n=12$, $r=0,7590$, $p=0,004$); одуванчик (одуванчик и ИЛ-4: $n=12$, $r=-0,7695$, $p=0,003$; одуванчик и ИЛ-6: $n=12$, $r=-0,6006$, $p=0,039$); ежа (ежа и ИЛ-6: $n=12$, $r=0,7590$, $p=0,004$; ежа и ФНО- α : $n=12$, $r=0,7590$, $p=0,004$).

7. Во второй подгруппе детей ($n=9$), у которых наблюдалось увеличение концентраций изучаемых сывороточных показателей в ходе САВ, наибольшее число корреляций имели рожь (рожь и ИЛ-6: $n=9$, $r=-0,8660$, $p=0,003$; рожь и ФНО- α : $n=9$, $r=-0,8660$, $p=0,003$) и полынь (полынь и ИЛ-6: $n=9$, $r=-0,7794$, $p=0,013$; полынь и ФНО- α : $n=9$, $r=-0,8660$, $p=0,003$).

8. После прохождения курса гипобарической адаптации и бароклиматической терапии в группе пациентов, имеющих аллергические заболевания ($n=15$), наблюдается достоверное снижение концентрации ИЛ-4 в сыровотке крови ($p=0,048$), который является кофактором пролиферации покоящихся В-лимфоцитов и цитокином, индуцирующим синтез IgE и IgG4.

9. В ходе гипобарической адаптации не наблюдается повышение уровней ИЛ-6 и ФНО- α в сыровотке крови исследуемых пациентов. До лечения в барокамере ($n=15$) ИЛ-6 не выявлялся у 6 детей, выше 50 пг/мл у 1 ребенка, тогда как после 20 сеансов гипобаротерапии данный цитокин не определялся уже у 9 детей и ни у 1 ребенка его уровень не превысил 50 пг/мл. ФНО- α до ле-

чения не выявлялся у 10 детей, у 1 ребенка был выше 50 пг/мл, а после курса гипобаротерапии он уже не определялся у 11 пациентов, у остальных детей его концентрации не превысили 50 пг/мл.

10. В группе детей, проходивших курс гипобаротерапии, выявляется сильная корреляционная взаимосвязь между ФНО- α до и после лечения ($n=15$; $r=0,7641$; $p<0,001$), что, вероятно, указывает на патогенетическую роль данного цитокина в индукции аллергического воспаления.

Литература

1. Маслова, Л.В. Специфическая иммунотерапия аллергических заболеваний / Л.В. Маслова // Рецепт. – 2005. – № 6 (44). – С.102-106.
2. Arvidsson, M.B. Allergen specific immunotherapy attenuates early and late phase reactions in airways of birch pollen asthmatic patients: a double blind placebo-controlled study / M.B. Arvidsson, O. Lowhagen, S. Rak // Allergy. – 2004. – Vol. 59. – P.74-80.
3. Bousquet, J. The ARIA workshop group. Allergic rhinitis and its impact on asthma / J. Bousquet // J. Allergy Clin. Immunol. – 2001. – Vol. 108. – P.157.
4. Баранова, Н.И. Специфическая иммунотерапия бактериальными аллергенами больных бронхиальной астмой и ринитом / Н.И. Баранова, Б.А. Молотиллов / Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2003. – N 4. – С. 42-45.
5. Lockey, R.F. «ARIA»: global guidelines and new forms of allergen-immunotherapy / R.F. Lockey // J. Allergy Clin. Immunol. – 2001. – Vol. 108. – P.497-499.
6. Выхристенко, Л.Р. Изучение эффективности специфической аллерговакцинации и аутосеротерапии в лечении аллергических заболеваний / Л.Р. Выхристенко, О.В. Смирнова // Мед. новости. – 2010. – № 3. – С. 65-68.
7. Алексеева, Л.Г. Новые направления в иммунотерапии аллергических заболеваний / Л.Г. Алексеева, Е.В. Смирновская // Иммунология. – 2007. – № 5. – С. 310-317.
8. Новиков, Д.К. Клиническая иммунология / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков // Учебное пособие. – Витебск: ВГМУ, 2006. – 392 с.
9. Ройт, А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мэйл. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
10. Выхристенко, Л.Р. Специфическая аллерговакцинация - приоритетное направление профилактики рецидивов аллергических заболеваний / Л.Р. Выхристенко, О.В. Смирнова, В.В. Янченко // Мед. новости. – 2007. – № 4. – С. 36-41.
11. Prevention of new sensitization in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study / G.B.

- Pajno [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2001. – Vol. 31. – P. 1392-1397.
12. Strait, R.T. IgG-blocking antibodies inhibit IgE-mediated anaphylaxis in vivo though both antigen interception and Fc gamma RIIB cross-linking / R.T. Strait, S.C. Morris, F.D. Finkelman // J. Clin. Invest. – 2006. – Vol. 116. – P. 833-841.
13. Новиков, П.Д. Анализ спектра антител к бытовым аллергенам после пероральной алерговакцинации больных бронхиальной астмой / П.Д. Новиков, Л.Р. Выхристенко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2005. – № 3. – С. 50-60.
14. Гушин, И.С. Специфическая иммунотерапия как перспективный метод противоаллергического лечения / И.С. Гушин // Иммунология. – 1997. – № 2. – С. 4-8.
15. Allergen-induced Th1 and Th2 cytokine secretion in relation to specific allergen sensitization and atopic symptoms in children / M.C. Jenmalm [et al.] // Clinical and Experimental Allergy. – 2001. – Vol. 31 (10). – P. 1528-1535.
16. Гушин, И.С. Аллерген-специфическая иммунотерапия atopических заболеваний / И.С. Гушин, О.М. Кубрачева // Пособие для врачей. – М., 2002. – 32 с.
17. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study) / C. Moller [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2002. – Vol. 109. – P. 251-256.
18. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». – 3-е изд. – М.: Атмосфера, 2008. – 108 с.
19. Николаева, А.Г. Прерывистая гипобарическая адаптация в клинической практике / А.Г. Николаева // Вестн. ВГМУ. – 2006. – № 2 (5). – С. 5-10.
20. Николаева, А.Г. Опыт применения прерывистой гипобарической адаптации при различных заболеваниях / А.Г. Николаева, А.А. Оладько // Вестн. ВГМУ. – 2006. – № 3 (5). – С. 43-49.

Поступила 14.07.2011 г.
Принята в печать 02.09.2011 г.

© КАЛЛАУР Е.Г., 2011

КЛИНИКО - АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И МЕДИКО - ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО - СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ, РАНЕЕ ЧАСТО БОЛЕВШИХ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

КАЛЛАУР Е.Г.

УО «Полесский государственный университет»,
научно-исследовательская лаборатория лонгитудинальных исследований

Резюме. Изложены результаты исследований по определению факторов риска сердечно – сосудистой патологии у юных спортсменов, ранее часто болевших острыми респираторными инфекциями, занимавшихся греблей на байдарках и каноэ. Рассмотрено участие наследственной составляющей (генетических полиморфизмов GSTT1 (del), GSTM1 (del), GPX1 (Pro198Leu), MTHFR (C677T)), результатов клинических исследований, влияние прооксидантного фактора среды – табакокурения в реализацию риска пред- и патологических состояний сердечно – сосудистой системы у юных спортсменов.

В качестве факторов риска определены патологическое течение родов у матери, наличие в генеалогическом анамнезе патологии сердца и сосудов, наличие в анамнезе эпизодов циклической рвоты, преобладание в рационе питания насыщенных жиров и простых углеводов, наследование нулевых полиморфизмов генов GSTT1(00), GSTM1(00), низко активных генотипов 198LeuLeu гена GPX1, 677TT гена MTHFR в ассоциации с повышенными уровнями общей креатинфосфокиназы и аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови, пониженным уровнем гемоглобина в периферической крови.

Ключевые слова: юные спортсмены, генетические полиморфизмы, общая креатинфосфокиназа, аспартатаминотрансфераза, факторы риска сердечно – сосудистой патологии.

Abstract. The results of researches aimed at determining the risk factors of cardiovascular pathology in young sportsmen having often been ill with acute respiratory infections earlier, engaged in kayaks and canoe rowing have been presented. The role of hereditary component (genetic polymorphisms GSTT1 (del), GSTM1 (del), GPX1 (Pro198Leu), MTHFR (C677T)), the results of clinical investigations, the influence of prooxidant environmental factor - tobacco smoking in the realization of risk of pre- and pathological conditions of cardiovascular system in young sportsmen have been considered.

Pathologic labor in mothers, the presence of cardiovascular pathology in the genealogical anamnesis, the presence of cyclic vomiting episodes in the anamnesis, the prevalence of saturated fats and simple carbohydrates in the diet, the inheritance of zero polymorphisms of genes GSTT1 (00), GSTM1 (00), low active genotypes 198LeuLeu of gene GPX1, 677TT of gene MTHFR associated with increased levels of general creatine phosphokinase and aspartate aminotransferase in blood serum, decreased level of hemoglobin in peripheric blood have been determined to be the risk factors.

При отборе в спорт высших достижений важно проводить своевременную диагностику начальных проявлений патологических состояний, препятствующих фи-

зической активности, с учетом генетической предрасположенности человека не только к выполнению физических нагрузок, но и возможности организма поддерживать физиологический гомеостаз, избегать состояний дезадаптации. Частота информативных аллелей и генотипов, значимых при спортивном отборе, в разных популяциях отличается, поэтому

Адрес для корреспонденции: 225710, г. Пинск, ул.Днепровской флотилии, 23. Полесский государственный университет, НИЛ лонгитудинальных исследований, тел/факс: 8 (0165) 37-93-78 – Каллаур Е.Г.

исследования индивидуальной чувствительности организма должны проводиться на наиболее уязвимой к негативным воздействиям окружающей среды, популяции часто болеющих детей. Существует высокая вероятность отбора в спорт высших достижений детей, часто болеющих острыми респираторными инфекциями (ОРИ), составляющих значительную прослойку в детской популяции, от 15 до 75%, в зависимости от региона проживания, возраста [3,10].

Целью данной работы было определение с помощью клинических, лабораторных, в том числе молекулярно-генетических, методов, факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии у юных спортсменов.

Методы

В исследовании участвовали 199 детей, часто болеющих ОРИ, в возрасте 6–7 лет (средний возраст $6,4 \pm 0,72$), 107 мальчиков (53,8%), 92 девочки (46,2%), не занимавшихся спортом (группа I); и 212 подростков, 10–18 лет (средний возраст $15,7 \pm 0,32$), 110 мальчиков (51,9%), 102 девочки (48,1%), учащихся РЦОП по гребле на байдарках и каноэ (группа II). Признаки дисфункции сердечно-сосудистой системы были диагностированы у 47 детей IA группы (23,6%), у 35 мальчиков (74,5%) и 12 девочек (25,5%) и у 147 спортсменов IIА группы (69,3%), у 81 мальчика (55,1%) и 66 девочек (44,9%). У 217 обследованных детей и подростков (41,4%) (группы IB и IIB) на этапе до проведения исследования признаки дисфункции сердечно-сосудистой системы не диагностированы. Контрольная группа - 286 детей (средний возраст $11,6 \pm 0,26$); в составе группы 182 мальчика (средний возраст $11,2 \pm 0,24$) и 104 девочки (средний возраст $12,8 \pm 0,32$); эпизодически болеющих ОРИ, на момент осмотра здоровых (1, 2 группа здоровья), не занимавшихся спортом, группа была сформирована путем случайного отбора. Группы сопоставимы по возрасту и полу ($P > 0,05$).

Функциональное состояние организма детей и подростков определяли по величинам частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического артериального давления

(САД), диастолического артериального давления (ДАД), пульсового артериального давления (ПАД), минутного объема крови (МО), сердечного индекса (СИ). Клинические гематологические исследования проводились по стандартным методикам [7, 8], с определением показателей гемоглобина (г/л), эритроцитов ($10^{12}/л$), лейкоцитов ($10^9/л$), СОЭ (мм/час) в донагрузочный период. Клинические биохимические исследования включали определение донагрузочных и постнагрузочных показателей концентрации в плазме крови ферментов общей креатинфосфокиназы (КФК) (МЕ), аспаргатаминотрансферазы (АсАТ) (ммоль/(ч.л)). Для проведения молекулярно-генетических исследований у всех испытуемых, в качестве источника геномной ДНК, использовались эпителиальные клетки буккального эпителия. В работе применялись высокочувствительные методы молекулярной генетики: ПЦР - полимеразная цепная реакция; ПДРФ - полиморфизм длин рестрикционных фрагментов [6].

Для выявления связи между исследуемыми показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена (r_s), применяли метод многомерного кластерного анализа, с применением методики невзвешенного попарного арифметического среднего UPGMA (unweighted pair-group method using arithmetic averages) [4].

Результаты и обсуждение

В исследуемой популяции детей (группы IA, IIА, $n=194$)отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям в генеалогическом анамнезе семьи у родственников первой и второй степени родства, как по материнской, так и по отцовской линии, отмечалась в 65,9% случаев у детей группы IA и у 46,7% детей группы IIА ($\chi^2=6,28$; $P<0,05$), что достоверно отличалось от группы контроля (19,7%) ($\chi^2=12,27$, $P<0,05$). Установлено, что 78,2% пациентов IA группы и 56,4% пациентов IIА группы испытывали воздействие неблагоприятных факторов в антенатальном периоде, в отличие от их сверстников из группы контроля ($P<0,05$). Большинство детей IA группы (25,5%) и юных спорт-

сменов ПА группы (46,3%), в отличие от их здоровых сверстников, были переведены на раннее искусственное вскармливание (до четырех месяцев) ($P<0,05$), у них преобладали насыщенные жиры и простые углеводы в рационе питания ($P<0,05$). Дети и подростки, имевшие признаки дисфункции сердечно-сосудистой системы ($n=194$), в 12,4% случаев имели в анамнезе проявления синдрома циклической рвоты (Cyclic Vomiting Syndrom – CVS), контроль (2,9%) ($P<0,05$). Показана достоверная корреляционная связь между наличием у детей исследуемых групп (группы IA, ПА, $n=194$) признаков дисфункции сердечно-сосудистой системы и наличием CVS в анамнезе (коэффициент корреляции $r_s=+0,429$; $P<0,05$).

Отношения шансов развития дисфункции сердечно-сосудистой системы у детей IA группы, независимо от пола, носителей нулевого генотипа GSTT1 (00), в сравнении с контролем, при воздействии фактора среды табакокурения, повышались в 7,58 раза ($\chi^2=41,71$; $OR=7,58$; $95\%CI=3,98-14,45$; $P<0,05$), по сравнению с детьми, проживающими в среде некурящих ($\chi^2=8,86$; $OR=2,61$; $95\%CI=1,37-4,97$; $P<0,05$); у детей, носителей нулевого генотипа GSTM1(00) – в 13,34 раза ($\chi^2=64,99$; $OR=13,34$; $95\%CI=6,79-26,19$; $P<0,05$), по сравнению с детьми IA группы из семей, где отсутствовал фактор табакокурения ($\chi^2=7,71$; $OR=2,41$; $95\%CI=1,28-4,50$; $P<0,05$) (рис. 1).

Для юных спортсменов ПА группы из семей курящих, носителей низко активного генотипа 198LeuLeu гена GPX1, отношения шансов развития дисфункции сердечно-сосудистой системы повышались в 3,32 раза по отношению к контролю ($\chi^2=12,32$; $OR=3,32$; $95\%CI=1,65-6,68$; $P<0,05$) (рис. 2). Для юных спортсменов ПА группы, носителей низкоактивного генотипа 198LeuLeu гена GPX1, из семей некурящих, независимо от пола, отношения шансов развития дисфункции сердечно-сосудистой системы соответствовали популяционным ($\chi^2=6,57$; $OR=1,63$; $95\%CI=0,78-3,44$; $P<0,05$) (рис. 2).

Отношения шансов развития дисфункции сердечно-сосудистой системы у детей IA группы, носителей комбинации нулевых генотипов GSTT1(00), GSTM1(00), низкоактивного генотипа GPX1(198ProLeu) повышался в 7,07 раза по сравнению с группой контроля ($P<0,05$), что можно считать фактором риска развития дисфункции сердечно-сосудистой системы у детей IA группы. Показано увеличение частоты носительства комбинации нулевых генотипов генов ферментов второй фазы биотрансформации ксенобиотиков GSTT1(00) и GSTM1(00), гетерозиготного низко активного генотипа 198ProLeu гена фермента антиоксидантной системы GPX1 у юных спортсменов ПА группы по отношению к контролю ($\chi^2=18,18$; $OR=3,38$; $95\%CI=1,89-6,04$; $P<0,05$); носительство данной комбинации генотипов повышало отноше-

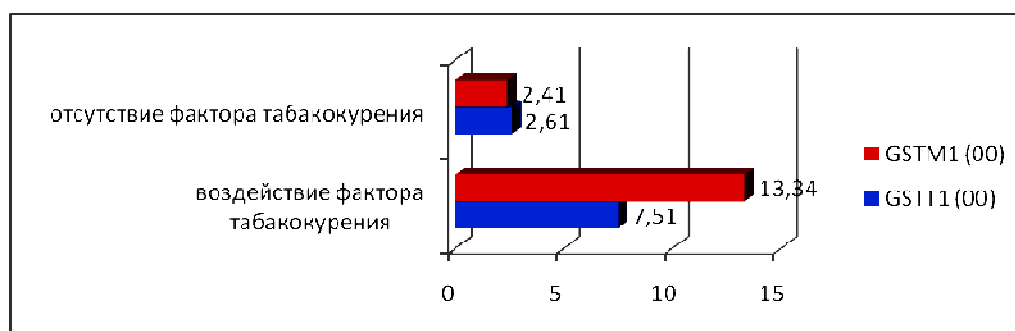


Рис. 1. Показатели отношения шансов (OR) развития дисфункции сердечно-сосудистой системы у детей IA группы, носителей нулевых генотипов GSTT1(00) и GSTM1(00), в зависимости от воздействия фактора табакокурения.

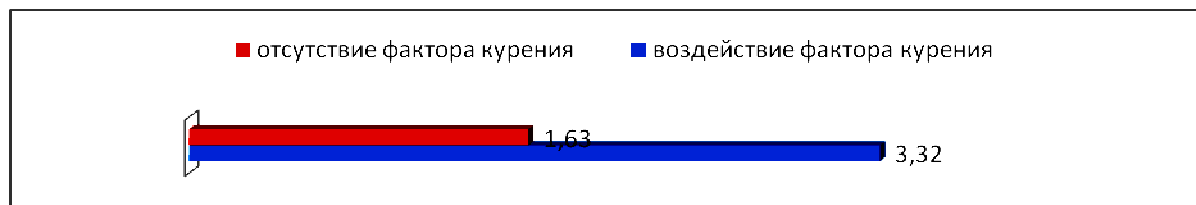


Рис. 2. Показатели отношения шансов (OR) развития дисфункции сердечно - сосудистой системы у юных спортсменов ПА группы, носителей низко активного генотипа 198LeuLeu гена GPX1, в зависимости от воздействия фактора табакокурения.

ния шансов развития дисфункции сердечно-сосудистой системы в 3,38 раза по отношению к группе контроля, что можно считать фактором риска развития признаков дисфункции сердечно-сосудистой системы у юных спортсменов ПА группы.

У юных спортсменов ПА группы (31,9%) была установлена положительная корреляционная связь носительства комбинации низко-активного генотипа 677ТТ гена фермента фолатного цикла MTHFR и низкоактивного генотипа 198 LeuLeu гена фермента антиоксидантной системы GPX1, с высоким донагрузочным уровнем КФК, выше 200,0 МЕ ($r_s=+0,82$); высоким донагрузочным уровнем АсАТ, выше 41,0 ммоль/(ч.л) ($r_s=+0,74$); низким донагрузочным уровнем гемоглобина,

ниже 135,0 г/л ($r_s=+0,67$); гиперкинетическим типом гемодинамического ответа на дозированную физическую нагрузку ($r_s=+0,63$); повышенными значениями показателя САД в покое (выше 130,0 мм рт. ст.) ($r_s=+0,47$); низким донагрузочным количеством лейкоцитов в периферической крови, ниже $5,0 \times 10^9/\text{л}$ ($r_s=+0,43$), в сравнении с контролем (8,7%) (рис. 3).

Показатели состояния дисфункции сердечно-сосудистой системы у юных спортсменов ПА группы до нагрузки, в том числе высокие до нагрузочные уровни активности общей креатинфосфокиназы, аспартатаминотрансферазы, низкий донагрузочный уровень гемоглобина, гиперкинетический тип гемодинамического ответа на дозированную физичес-

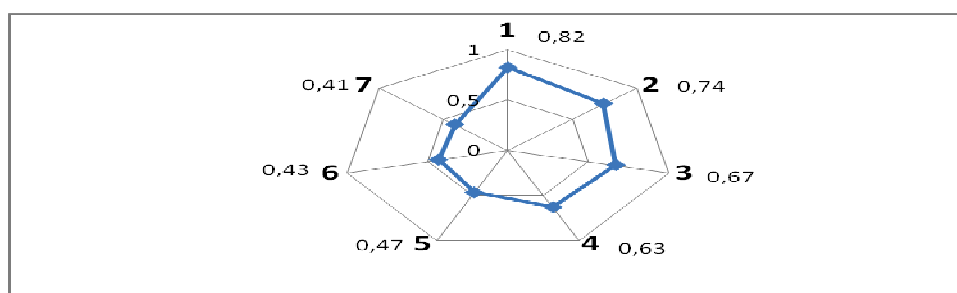


Рис. 3. Связь носительства комбинации низкоактивного генотипа 677ТТ гена фермента фолатного цикла MTHFR и низкоактивного генотипа 198LeuLeu гена фермента антиоксидантной системы GPX1 у юных спортсменов ПА группы с морфофункциональными и лабораторными показателями состояния сердечно-сосудистой системы:
 1 - КФК в покое, МЕ; 2 – АсАТ в покое, ммоль/(ч.л); 3 - Гемоглобин в покое, г/л;
 4 - Гиперкинетический тип гемодинамического ответа на дозированную физическую нагрузку;
 5 - САД в покое, мм рт.ст.; 6 - Лейкоциты в покое, $10^9/\text{л}$;
 7 - Длина тела, высокой степени, см.

кую нагрузку, в том числе, высокий уровень САД в покое, можно считать факторами риска развития дисфункции сердечно-сосудистой системы у лиц, имеющих наследственную составляющую риска развития состояния окислительного стресса при высокой физической активности (носительство комбинации низко активного генотипа 677ТТ гена фермента фолатного цикла MTHFR и низкоактивного генотипа 198LeuLeu гена фермента антиоксидантной системы GPX1).

На основе результатов исследования полученные данные факторов риска развития патологии сердечно-сосудистой системы у спортсменов были классифицированы, в зависимости от вклада наследственной составляющей в формирование отдельных фенотипических признаков, с применением методов многомерного анализа в группы, объединенные показателем внутриклассовой дисперсии.

У детей и подростков, а также у спортсменов, носителей нулевых генотипов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков GSTT1(00) и GSTM1(00), установлено, что показатели, значимые для развития нарушений сердечно-сосудистой системы, формируют три группы кластеров: первая группа – анамнестические данные, вторая группа – клинические данные, третья группа – гематологические биохимические показатели (рис. 4).

Заключение

1. Наиболее значимыми факторами риска развития состояний дисфункции и патологии сердечно-сосудистой системы у юных спортсменов, гребцов на байдарках и каноэ, носителей нулевых генотипов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков GSTT1(00) и GSTM1(00), являлись повышен-

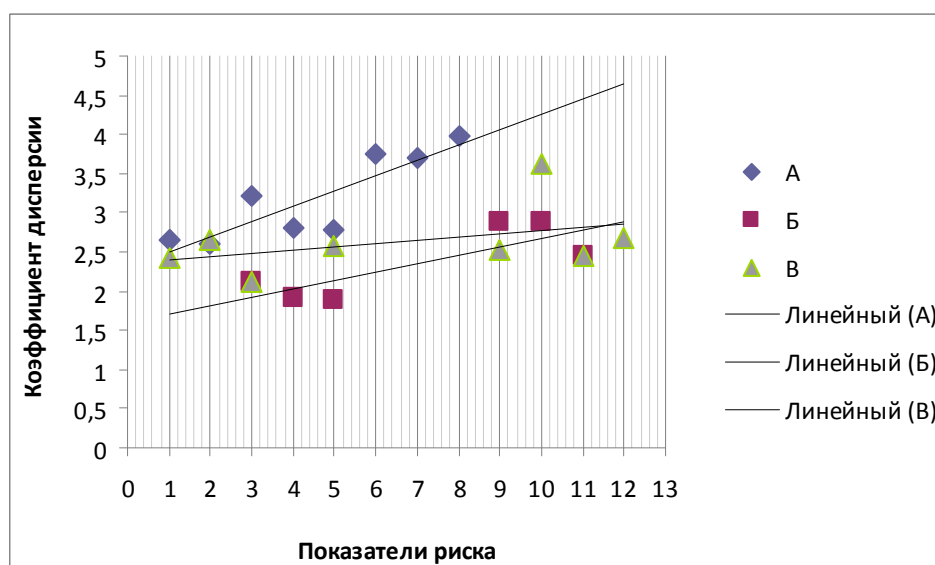


Рис. 4. Общая внутриклассовая дисперсия показателей риска развития патологии сердечно – сосудистой системы у пациентов IA, IIA, III групп, в зависимости от носительства нулевых полиморфизмов генов GSTT1(00) и GSTM1(00). А - Показатели риска развития патологии сердечно – сосудистой системы у детей IA группы; Б - Показатели риска развития патологии сердечно – сосудистой системы у юных спортсменов IIA группы; В - Показатели риска развития патологии сердечно – сосудистой системы у спортсменов III группы; 1 - Избыток простых углеводов в питании; 2 - Избыток насыщенных жиров в питании; 3 – Табакокурение; 4 - Синдром циклической рвоты в анамнезе; 5 - Жалобы кардиального характера; 6 - Нарушение осанки; 7 - Гиперкинетический тип гемодинамики; 8 - Перевод на искусственное питание до 4-х месяцев жизни; 9 - Уровень гемоглобина до нагрузки (ниже 135,0 г/л); 10 - Уровень аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови до нагрузки (выше 45,0 ммоль/(ч.л)); 11 - Уровень общей креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови до нагрузки (выше 200,0 МЕ); 12 - Высокий и очень высокий индивидуальный суммарный коронарный риск (по шкале SCORE).

ные донагрузочные уровни в сыворотке крови аспаратаминотрансферазы (выше 45,0 ммоль/(ч·л)) ($P<0,05$), общей креатинфосфокиназы (выше 200,0 МЕ) ($P<0,05$), сниженные донагрузочные уровни гемоглобина в периферической крови (ниже 135,0 г/л) ($P<0,05$), избыток простых углеводов ($P<0,05$) и насыщенных жиров в питании ($P<0,05$), наличие фактора табакокурения в окружающей среде ($P<0,05$); наличие эпизодов циклической рвоты ($P<0,05$), жалобы кардиального характера ($P<0,05$), перевод на искусственное вскармливание до четырех месяцев жизни ($P<0,05$), нарушения осанки ($P<0,05$) и гиперкинетический тип гемодинамического ответа на дозированную физическую нагрузку ($P<0,05$).

2. Наличие фактора среды табакокурения повышает отношения шансов развития дисфункции сердечно - сосудистой системы: у часто болеющих детей, независимо от пола, носителей нулевого генотипа GSTT1(00), в сравнении с контролем, в 7,58 раза ($\chi^2=41,71$; OR=7,58; $P<0,05$), у носителей нулевого генотипа GSTM1(00), в сравнении с контролем, – в 13,34 раза ($\chi^2=64,99$; OR=13,34; $P<0,05$), у юных спортсменов, носителей низкоактивного генотипа 198LeuLeu гена фермента антиоксидантной системы GPX1, в сравнении с контролем, в 3,32 раза ($\chi^2=12,32$; OR=3,32; $P<0,05$).

3. Наследование комбинации низкоактивного генотипа 677TT гена фермента фолатного цикла MTHFR с низкоактивным генотипом 198LeuLeu гена фермента антиоксидантной системы GPX1 положительно коррелирует с высоким донагрузочным уровнем общей КФК, выше 200,0 МЕ ($r_s=+0,82$); высоким донагрузочным уровнем АсАТ, выше 45,0 ммоль/(ч·л) ($r_s=+0,74$); низким донагрузочным уровнем гемоглобина, ниже 135,0 г/л ($r_s=+0,67$); гиперкинетическим типом гемодинамического ответа на дозированную физическую нагрузку ($r_s=+0,63$); показателем САД в покое, выше 130,0 мм рт. ст. ($r_s=+0,47$); низким донагрузочным количеством лейкоцитов, ниже $5,0 \times 10^9$ /л ($r_s=+0,43$). У спортсменов III группы установлена положительная корреляционная связь наследования комбинации низкоактивного генотипа 677TT гена фермента фолатного цикла MTHFR и низкоактивного геноти-

па 198LeuLeu гена фермента антиоксидантной системы GPX1 с превышением показателя активности общей КФК в сыворотке крови (выше 200,0 МЕ) до нагрузки ($r_s=0,68$).

Литература

1. Астратенкова, И.В. Разработка и применение молекулярно-генетических методов для отбора учащихся в детско-юношеские спортивные школы / И.В. Астратенкова, И.И. Ахметов, // Сб. тр. СПбНИИФК. Итог. науч. конф. – Санкт-Петербург, 2005. – С. 113-117.
2. Ахметов, И.И. Значение комплексного анализа факторов генетической предрасположенности к мышечной деятельности человека / И.И. Ахметов [и др.] // Медико-биологические технологии повышения работоспособности в условиях напряженных физических нагрузок. – Москва, 2006. – С. 23-38.
3. Беляева, Л. М. Структурная модель прогнозирования ранних форм артериальной гипертензии у детей и подростков (клинико-генетическое исследование; 10-летний катамнез) / Л.М. Беляева [и др.] // «Медицинская панорама». – № 1. – 2003. – С. 12-15.
4. Боровиков, В.Р. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере / В.Р. Боровиков. – М.: СПб. – 2003. – 160 с.
5. Бундзен, П.В. Генетическая и психофизическая детерминация квантово-полевого уровня биоэнергетики организма спортсменов / П.В. Бундзен [и др.] // Теор. и практ. физ. культ. – 2002. – № 6. – С. 40-44.
6. Гуляева, Л.Ф. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом карцерогенезе: Аналитический обзор / Л.Ф. Гуляева. – ГПНТБ СО РАН, Институт молекулярной биологии и биофизики СО РАН-Новосибирск. – 2000. – 85 с.
7. Дегтярева, Е.А. К вопросу о контролируемых факторах риска патологической трансформации «спортивного сердца» и новых подходах к кардиопротекции в спорте высших достижений / Е.А. Дегтярева, О.И. Жданова // Сборник материалов международной научной конференции «СпортМед-2006». – 2006. – С. 33.
8. Рогозкин, В.А. Перспективы использования ДНК-технологий в спорте / В.А. Рогозкин [и др.] // Теория и практика физической культуры. – 2006. – № 7. – С. 45-47.
9. Cutler, R.G. Oxidative stress and aging: catalase is a longevity determinant enzyme / R.G. Cutler // Rejuvenation. Res. – 2005. – Vol. 8. – P. 138-140.
10. Maron, B.J. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death / B.J. Maron, A. Pelliccia // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 1633-1642.

Поступила 10.08.2011 г.
Принята в печать 02.09.2011 г.

© КАЛЛАУР Е.Г., 2011

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ОТБОРА ДЕТЕЙ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ СПОРТОМ

КАЛЛАУР Е.Г.

*УО «Полесский государственный университет»,
научно-исследовательская лаборатория лонгитудинальных исследований*

Резюме. По результатам клинических, гематологических биохимических, молекулярно – генетических исследований разработаны критерии отбора детей, ранее часто болевших острыми респираторными инфекциями, для занятий спортом. Определен вклад генетических полиморфизмов GSTT1 (del), GSTM1 (del), GPX1 (Pro198Leu), MTHFR (C677T) в реализацию риска пред- и патологических состояний сердечно – сосудистой системы у юных спортсменов. Изучено значение клинико – анамнестических показателей, изменение уровня гематологических биохимических показателей в ранней диагностике нарушений деятельности сердечно – сосудистой системы у юных гребцов на байдарках и каноэ.

Ключевые слова: юные спортсмены, генетические полиморфизмы, общая креатинфосфокиназа, аспаратаминотрансфераза, критерии отбора.

Abstract. On the basis of the results of clinical, hematologic, biochemical, molecular and genetic researches the criteria of selecting those children for going in for sport who earlier were often ill with acute respiratory infections have been elaborated. The role of genetic polymorphisms GSTT1 (del), GSTM1 (del), GPX1 (Pro198Leu), MTHFR (C677T) in the risk realization of pre- and pathological conditions of cardiovascular system in young sportsmen has been determined. The importance of clinical and anamnestic indices, alteration in the level of hematologic and biochemical indices in the early diagnosing of cardiovascular system disturbances in young kayaks and canoe oarsmen has been studied.

В структуре мультифакториальной патологии у спортсменов преобладают сердечно - сосудистые заболевания [1, 2, 7, 8, 10]. Доказано, что интенсификация тренировочных и соревновательных нагрузок является фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы у людей, носителей низкоактивных генетических полиморфизмов ферментов биотрансформации ксе-

нобиотиков (ФБК) – глутатион -S-трансфераз (GSTT1 (del), GSTM1 (del)), антиоксидантной системы (АОС) – глутатионпероксидазы 1 (GPX1 (Pro198Leu)), фолатного цикла (MTHFR (C677T)) [3, 6, 7]. Воздействие повреждающих факторов внешней среды у носителей низкоактивных полиморфизмов генов «внешней среды» способствует развитию оксидативного стресса в клетке с повреждением биомембран, выходу из клетки основных саркоплазматических ферментов миоцитов (креатинфосфокиназы), цитоплазматических ферментов (аспартатаминотрансферазы) [6]. Стресс - индуцированная иммуносупрессия у юных

Адрес для корреспонденции: 225710, г. Пинск, ул.Днепровской флотилии, 23. Полесский государственный университет, НИЛ лонгитудинальных исследований, тел/факс: 8 (0165) 37-93-78 – Каллаур Е.Г.

спортсменов является следствием активации симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем при физических нагрузках, что приводит к развитию дистрофии миокарда физического напряжения. Развитие дистрофии миокарда физического напряжения по различным данным чаще наблюдается у юных спортсменов на фоне вторичных иммунодефицитных состояний [2, 5, 6, 9], в том числе при повторных острых респираторных инфекциях (ОРИ). Активация в данных условиях реакций свободно-радикального окисления (СРО) может способствовать повреждению, как сосудистого эндотелия, так и форменных элементов крови, с развитием оксидативного стресса и усугублением иммунострессорной реакции [6, 7, 11].

Целью данного исследования явилось определение перечня диагностических критериев отбора детей, часто болеющих ОРИ, для занятий спортом.

Методы

На основании опроса спортсменов, родителей детей и юных спортсменов и заполнения ими «Анкеты спортсмена», выкопировки данных амбулаторных историй развития ребенка (форма 112/у), данных врачебных контрольных карт физкультурника и спортсмена (формы 061/у, 062/у) определяли значимые для высокой физической активности анамнестические показатели. Во всех группах пациентов были проведены исследования по количественной оценке морфофункционального состояния организма детей и подростков с изучением функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Всем детям и подросткам были проведены общие клинические и ДНК – исследования изучаемых генетических полиморфизмов. Клинические биохимические исследования у юных спортсменов включали определение донагрузочных и постнагрузочных показателей в сыворотке крови ферментов общей креатинфосфокиназы (КФК) (МЕ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) (ммоль/ч·л)); исследовали уровень гемоглобина в периферической крови в покое. По величине показателя сердечного индекса (СИ) судили о

типе гемодинамического ответа на дозированную физическую нагрузку (модифицированный велоэргометрический тест PWC170 по методике В. Л. Карпмана). Выделение геномной ДНК осуществляли перхлоратным методом с последующей преципитацией ДНК 96% этанолом [4]. Поиск нуклеотидной последовательности нужного полиморфного участка ДНК осуществляли через электронную базу полиморфизмов, расположенную по адресу Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=snp>. В работе использовались высокочувствительные методы молекулярной генетики: ПЦР - полимеразная цепная реакция; ПДРФ - полиморфизм длин рестрикционных фрагментов. ПЦР проводилась на автоматических термоциклерах Biometra (Biometra, Germany) с использованием термостабильной рекомбинантной Taq-полимеразы [4]. Синтез олигонуклеотидных праймеров для ПЦР, гомологичных нуклеотидным последовательностям генов, в соответствии с изучаемыми полиморфизмами, осуществляли на синтезаторе MerMade 4.

При статистической обработке качественных признаков изучаемые данные объединялись в таблицы сопряженности. Анализ изучаемых таблиц проводили с учетом рекомендаций Кокрена, согласно которым для опровержения нулевой гипотезы рассчитывали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность либо двусторонний вариант точного критерия Фишера (различия считались статистически значимыми при $P < 0,05$) [4]. Определение диагностической информативности проводили по формуле дивергенций С. Кульбака с использованием методики неоднородной последовательной процедуры, разработанной А.А. Генкиным и Е.В. Гублером [4]. Достоверными считали различия и корреляцию при $P < 0,05$ [4].

Результаты и обсуждение

Для разработки перечня пред- и патологических состояний сердечно-сосудистой системы, лимитирующих физическую активность детей, часто болеющих ОРИ (табл. 1), были использованы наиболее информатив-

ные клинико-анамнестические, гематологические биохимические и генетические показатели. Установлено, что наиболее информативными клинико - анамнестическими показателями являлись: продолжительность воздействия фактора табакокурения; повышение калорийности питания за счет насыщенных жиров и простых углеводов; наличие в анамнезе эпизодов синдрома циклической рвоты, жалоб кардиального характера; гиперкинетический тип гемодинамики. Среди гематологических биохимических показателей наиболее информативными являлись: повышенные до нагрузочные уровни общей креатинфосфокиназы (выше 200,0 МЕ), аспартатаминотрансферазы (выше 45,0 ммоль/(ч.л), пониженные до нагрузочные уровни гемоглобина (ниже 135,0 г/л). Среди генетических факторов риска наиболее информативными являлись: наследование нулевых генотипов генов ферментов второй фазы биотрансформации ксенобиотиков GSTT1(00) и GSTM1(00), при наличии фактора табакокурения, а также, в зависимости от наличия повышенного до нагрузочного уровня аспартатаминотрансферазы в плазме крови (выше 45,0 ммоль/(ч.л); наследование генотипа 198LeuLeu гена фермента антиоксидантной системы GPX1(Pro198Leu) при наличии фактора табакокурения; наследование комбинации низкоактивных генотипов 198LeuLeu гена фермента антиоксидантной системы GPX1и 677TT гена фермента фолатного цикла MTHFR в ассоциации с повышенной до нагрузочной активностью общей КФК в плазме крови (выше 200,0 МЕ). Значения всех показателей разделены на интервалы, каждому из которых соответствует рассчитанный диагностический коэффициент со знаком «+» или «-» (табл. 1).

Отбор детей в спортивные секции рекомендуется проводить после комплексного клинико-анамнестического, гематологического биохимического, молекулярно – генетического исследования. Полученные результаты следует сравнить с прогностическими критериями факторов риска, суммировать диагностические коэффициенты, оценить полученную сумму:

- если сумма диагностических коэффициентов равна или больше «14» – определяют наличие риска развития и прогрессирования пред- и патологических состояний сердечно - сосудистой системы, лимитирующих физическую активность детей; отбор в спортивные секции не рекомендуется;

- если сумма диагностических коэффициентов равна или больше «7» и меньше «14» – определяют наличие сомнительного риска развития пред- и патологических состояний сердечно - сосудистой системы; отбор в спортивные секции рекомендуется после динамического наблюдения и углубленного медицинского обследования ребенка;

- если сумма диагностических коэффициентов пациента меньше «7» – определяют отсутствие риска развития пред- и патологических состояний сердечно - сосудистой системы; отбор в спортивные секции рекомендуется при условии отсутствия других противопоказаний у ребенка.

Расчет значений пороговых значений диагностических коэффициентов «14», «7» произведен исходя из допустимой вероятности ошибки не выше 5%.

Заключение

1. По результатам проведенного комплексного клинического, лабораторного и молекулярно-генетического обследования детей и юных спортсменов, ранее часто болевших ОРИ, определен перечень диагностических критериев пред- и патологических состояний сердечно - сосудистой системы, лимитирующих физическую активность детей, часто болевших ОРИ.

2. Установлены наиболее значимые диагностические критерии риска развития патологии сердечно - сосудистой системы у юных спортсменов: продолжительность воздействия фактора табакокурения, повышение калорийности питания за счет насыщенных жиров и простых углеводов, наличие жалоб кардиального характера, наличие в анамнезе эпизодов синдрома циклической рвоты, наличие гиперкинетического типа гемодинамического ответа на дозированную физическую

Таблица 1

Диагностические критерии пред- и патологических состояний сердечно-сосудистой системы, лимитирующих физическую активность детей, часто болеющих ОРВИ

Показатели	Интервалы значений	Диагностические коэффициенты	Показатели	Интервалы значений	Диагностические коэффициенты
Клинико-анамнестические показатели					
Продолжительность воздействия фактора табакокурения, мес.	0	-2	Наличие жалоб кардиального характера, количество	0	-2
	<6	0		1	0
	>6<12	+1		2	+1
	>12	+2		3	+2
Повышение калорийности питания за счет насыщенных жиров и простых углеводов, ккал/кг массы	>-10	-2	Эпизоды синдрома циклической рвоты, количество	0	-2
	>-5<-10	-1		<3	0
	0<5	0		>3<5	+1
	>5<10	+1		>5	+2
	>10	+2			
Гиперкинетический тип гемодинамики				Да/нет	+3/0
Гематологические биохимические показатели					
Уровень аспартатаминотрансферазы (АсАТ) до нагрузки, ммоль/(ч·л)	1,0-45,0	0	Уровень общей креатинфосфокиназы (КФК) до нагрузки, МЕ	10,0-100,0	-1
	>45,0<60,0	+1		>100,0<150,0	0
	>60,0	+2		>150,0<200,0	+1
Уровень гемоглобина до нагрузки, г/л	<130,0	+2		>200,0<300,0	+2
	>130,0	-1			
Показатели ДНК-диагностики					
Показатели				Диагностические коэффициенты	
Наследование генотипа GSTT1 (00) при воздействии / отсутствии фактора табакокурения				+2/0	
Наследование генотипа GSTM1 (00) при воздействии / отсутствии фактора табакокурения				+2/0	
Наследование генотипа GSTT1 (00) у лиц с повышенной донагрузочной активностью АсАТ в сыворотке крови (>45,0 ммоль/(ч·л))				+2	
Наследование генотипа GSTM1 (00) у лиц с повышенной донагрузочной активностью АсАТ в сыворотке крови (>45,0 ммоль/(ч·л))				+2	
Наследование генотипа 198LeuLeu гена GPX1 при наличии / отсутствии фактора табакокурения				+2/0	
Наследование комбинации низкоактивного аллеля 677Т гена фермента фолатного цикла MTHFR с низкоактивным аллелем 198Leu гена фермента антиоксидантной системы GPX1 у лиц с повышенной донагрузочной активностью общей КФК в сыворотке крови (>200,0 МЕ)				+2	

нагрузку, а также повышенные донагрузочные уровни общей креатинфосфокиназы, аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови, по-

ниженные донагрузочные уровни гемоглобина; наследование нулевых генотипов генов ферментов второй фазы биотрансформации

ксенобиотиков GSTT1(00), GSTM1 (00), низкоактивного генотипа 198LeuLeu гена фермента антиоксидантной системы GPX1, при наличии фактора табакокурения в окружающей среде, наследование комбинации низкоактивных генотипов 677TT гена фермента фолатного цикла MTHFR и 198LeuLeu гена фермента антиоксидантной системы GPX1 у лиц с повышенной донагрузочной активностью общей креатинфосфокиназы; наследование нулевых генотипов GSTT1(00), GSTM1 (00) у лиц с повышенной донагрузочной активностью аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови.

3. Детям и подросткам из семей с наследственной отягощенностью по развитию патологических состояний сердечно - сосудистой системы необходимо рекомендовать молекулярно-генетическое тестирование генетических полиморфизмов генов ферментов второй фазы биотрансформации ксенобиотиков GSTT1 (del), GSTM1 (del), гена GPX1 (Pro198Leu), гена MTHFR (C677T).

4. В комплекс обследования детей и подростков, носителей нулевых генотипов GSTT1 (00), GSTM1 (00), при отборе в спортивные секции необходимо включать определение донагрузочных уровней гемоглобина в периферической крови, до нагрузочных уровней общей креатинфосфокиназы, аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови, что позволит проводить раннюю диагностику пред- и патологических состояний сердечно - сосудистой системы.

5. Детям, часто болевшим ОРИ, для диагностики гиперкинетического типа гемодинамического ответа на дозированную физическую нагрузку, в алгоритм отбора в спортивные секции необходимо включать методы исследования функционального состояния сердечно - сосудистой системы с определением частоты сердечных сокращений, систолического артериального давления, расчетом сердечного индекса.

6. Детей и подростков, носителей генотипов GSTT1 (00), GSTM1 (00) или 198LeuLeu гена GPX1, при воздействии фактора табакокурения в окружающей среде, а также носителей комбинации генотипов GSTT1(00),

GSTM1(00), GPX1 (198ProLeu), комбинации генотипов 198LeuLeu гена GPX1 и 677TT гена MTHFR, следует отнести к группе повышенного риска развития патологии сердечно - сосудистой системы и рекомендовать углубленное медицинское обследование при отборе в спортивные секции.

7. Детям и подросткам, носителям генотипов GSTT1(00), GSTM1(00), 198LeuLeu гена GPX1, следует рекомендовать ограничение поступления в организм полиароматических углеводов (ПАУ), табачного дыма и других ксенобиотиков из окружающей среды.

8. Детям и подросткам, носителям генотипов 198ProLeu и 198LeuLeu гена фермента антиоксидантной системы GPX1, рекомендовать диету с повышенным потреблением фруктов и овощей, особенно семейства крестоцветных, селенсодержащих продуктов.

9. Детям и подросткам, носителям нулевых генотипов GSTT1(00), GSTM1(00), рекомендовать отбор в спортивные секции при условии устранения фактора табакокурения из среды обитания ребенка, ограничении поступления с пищей продуктов, содержащих избыточное количество насыщенных жиров, простых углеводов.

10. Детям и подросткам, носителям комбинации генотипов 198LeuLeu гена GPX1 и 677TT гена MTHFR, при наличии изменений в показателях общей КФК (выше 200,0 МЕ в покое) отбор в спортивные секции должен быть противопоказан и занятия физической культурой следует рекомендовать в группах оздоровительной направленности.

11. Детям и подросткам, носителям генотипов GSTT1(00), GSTM1(00), при наличии изменения донагрузочных показателей аспаратаминотрансферазы (выше 45,0 ммоль/(ч.л)), общей КФК (выше 200,0 МЕ в покое), гемоглобина (ниже 135,0 г/л), имеющим гиперкинетический тип гемодинамического ответа на дозированную физическую нагрузку, отбор в спортивные секции должен быть противопоказан и занятия физической культурой следует рекомендовать в группах оздоровительной направленности.

Литература

1. Ахметов, И.И. Использование ДНК-технологий для реализации концепции спортивно-ориентированного физического воспитания учащихся школ г. Набережные Челны / И.И. Ахметов [и др.] // Физическая культура: воспитание, образование, тренировка. – Москва, 2006. – №1. – С. 5-8.
2. Беляева, Л. М. Структурная модель прогнозирования ранних форм артериальной гипертензии у детей и подростков (клинико-генетическое исследование; 10-летний катамнез) / Л.М. Беляева [и др.] // «Медицинская панорама». – № 1. – 2003. – С. 12-15.
3. Вавилин, В.А. Ассоциация полиморфных генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с предрасположенностью к бронхиальной астме / В.А. Вавилин // Генетика. – 2002. – Т.38. – №4.-С. 539-545.
4. Боровиков, В.Р. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере / В.Р. Боровиков. – М.: СПб. – 2003. – 160 с.
5. Вахитов, Х.М. Повторные острые респираторные заболевания как фактор риска развития дислипидемий у детей / Х.М. Вахитов, О.И. Пикуза // Педиатрия. – 2004. – № 5. – С. 35-37.
6. Воробьева, В. Н. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе болезней системы кровообращения / В. Н. Воробьева // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – №4(118) – С. 24-32.
7. Дегтярева, Е.А. К вопросу о контролируемых факторах риска патологической трансформации «спортивного сердца» и новых подходах к кардиопротекции в спорте высших достижений / Е.А. Дегтярева, О.И. Жданова // Сборник материалов международной научной конференции «СпортМед-2006». – 2006. – С. 33.
8. Рогозкин, В.А. Перспективы использования ДНК-технологий в спорте / В.А. Рогозкин [и др.] // Теория и практика физической культуры. – 2006. – № 7. – С. 45-47.
9. Lerou, P. H. Low respiratory tract infections in children / P. H. Lerou // Current Opinion in Pediatrics. – 2001. – Vol. 13. – P. 200–206.
10. Maron, B.J. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death / B.J. Maron, A. Pelliccia // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 1633-1642.
11. Muller, F. L. Trends in oxidative aging theories / F.L. Muller [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2007. – Vol. 43. – P. 393–399.

*Поступила 19.08.2011 г.
Принята в печать 02.09.2011 г.*

© СИДОРОВИЧ Р.Р., СМЕЯНОВИЧ А.Ф., 2011

ПРИМЕНЕНИЕ СОЧЕТАНИЙ МЕТОДОВ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА СТРУКТУРАХ ПЛЕЧЕВОГО СПЛЕТЕНИЯ ПРИ ЕГО ОБШИРНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ

СИДОРОВИЧ Р.Р., СМЕЯНОВИЧ А.Ф.

ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», г.Минск

Резюме. Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и результативности сочетания методов оперативных вмешательств на структурах плечевого сплетения в зависимости от применявшихся методов, уровня его повреждения и сроков с момента травмы.

Вмешательства на структурах плечевого сплетения с использованием сочетания различных методов (невролиза, шва, аутонейропластики, невротизации) выполнены 23 пациентам. Показанием для выполнения сочетаний методов является полиморфизм поражения структур плечевого сплетения с различным характером и уровнем повреждения, которые определяют выбор тех или иных сочетаний оперативных вмешательств в каждом конкретном случае.

Эффективность сочетаний методов составила 78,3%, результативность восстановления силы отдельных мышц верхней конечности – 61,3%. Достоверных различий эффективности сочетаний оперативных вмешательств в зависимости от уровня повреждения и сроков с момента травмы не отмечено.

Сочетание различных методов оперативных вмешательств на структурах плечевого сплетения является эффективным способом лечения их травматического повреждения на различных уровнях.

Ключевые слова: травматическое повреждение плечевого сплетения; невролиз, шов, аутонейропластика, невротизация плечевого сплетения.

Abstract. The aim of the present investigation was to study the effectiveness and productivity of combining surgical intervention methods on the brachial plexus structures depending on the methods used, the level of the damage and trauma period.

Surgical interventions on the brachial plexus structures with the use of different methods combinations (neurolysis, suture, autoneuroplasty, neurotization) were performed in 23 patients. The indication for the use of different methods combinations is polymorphism of the lesion of brachial plexus structures with different character and the level of the damage, which determine the choice of one or another surgical intervention combination in every concrete case.

The effectiveness of the combination of methods made up 78,3%, the productivity of power restoration of separate muscles of the upper extremity was 61,3%. There were no reliable differences in the effectiveness of surgical intervention combinations depending on the level of the damage and trauma period.

The conclusion is drawn that the combination of various methods of surgical intervention on the brachial plexus structures is an effective way to treat their traumatic damages at different levels.

Разнообразие механизмов и силы травмирующего воздействия обуславливает различия изменений в структурах плечевого сплетения (ПС), от которых зависит эф-

фективность восстановления функции верхней конечности [1–8]. Полиморфизм травматического повреждения ПС должен предусматривать выполнения оперативных вмешательств на разных уровнях с применением методик, которые соответствуют характеру повреждения и могут обеспечить восстановление функции максимально большего количе-

Адрес для корреспонденции: 220114, г.Минск, ул. Ф.Скорины, 24, ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии». Тел. моб.: +375 29 130-82-17, e-mail: rsidorovich@mail.ru – Сидорович Р.Р.

ства вовлеченных в травматический процесс структур ПС. Поэтому одним из путей решения проблемы лечения пациентов с обширным травматическим повреждением ПС может быть применение сочетаний различных методов оперативных вмешательств на его структурах, а также усовершенствование каждого из методов с учетом современных представлений об анатомо-топографических особенностях структур ПС, предупреждения риска их интраоперационного повреждения.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и результативности сочетания методов оперативных вмешательств на структурах ПС в зависимости от применявшихся методов, уровня повреждения ПС и сроков с момента травмы

Методы

Оперативные вмешательства на структурах ПС с использованием сочетания различных методов выполнены 23 пациентам (20 мужчинам, 3 женщинам). Открытое повреждение ПС имело место у 12 (52,2%), закрытое – у 11 (47,8%) пациентов. Оперативные вмешательства в сроки до 3 месяцев с момента травмы выполнены 7 (30,4%), 4-6 месяцев – 3 (13,0%), 7-9 месяцев – 3 (13,0%), от 10 до 12 месяцев – 9 (39,1%), более 12 месяцев – одному (4,3 %) пациенту.

Сочетание невротики одних структур с эпи-, периневральным швом других структур выполнено у 4 (17,4%) пациентов с различными клиническими проявлениями и уровнями травматического повреждения ПС. Невротики проводился на уровне вторичных стволов и/или проксимальных отделов, формирующихся из них длинных нервов ПС в связи с их сдавлением фиброзно – тканевым рубцом. Учитывая полное нарушение анатомической целостности при условии отсутствия натяжения после устранения диастазы между центральным и периферическим концами поврежденной структуры ПС выполняли наложение эпи-, периневрального шва проксимальных отделов длинных нервов.

Оперативное вмешательство, включавшее невротики вторичных стволов или нервов

и аутонейропластику, выполнено у 5 (21,7%) пациентов. У 4 из них проводилась аутонейропластика одного или двух длинных нервов, в одном случае – вторичного заднего ствола и длинного нерва ПС. Аутонейропластика выполнялась при диастазе между центральным и периферическим концами поврежденной структуры ПС от 2,0 до 6,0 см.

Сочетание невротики одних структур ПС и экстраплексальной невротики других выполнено у 4 (17,4%) пациентов. В связи со сдавлением фиброзно – тканевым рубцом выполнялся невротики первичного нижнего ствола, первичного верхнего ствола, вторичных стволов и мышечно-кожного нерва (по одному случаю). Экстраплексальная невротики первичного верхнего ствола, первичных среднего и нижнего стволов, срединного, срединного и лучевого нервов (по одному случаю) проводилась при диастазе между центральными и периферическим концами поврежденных структур ПС более 6,0 см или при повреждении на преганглионарном уровне.

У 2 (8,7%) пациентов с последствиями травматического повреждения ПС произведено оперативное вмешательство, включавшее невротики вторичных стволов (один случай), лучевого нерва (один случай) и интраплексальную невротики мышечно-кожного нерва.

Оперативное вмешательство, сочетающее невротики вторичного заднего ствола (один случай), лучевого и подкрыльцового нервов (второй случай) с экстра- и интраплексальной невротики мышечно-кожного нерва, произведено у 2 (8,7%) пациентов.

У 6 (26,1%) пациентов выполнялось восстановление структур ПС посредством сочетания эпи-, периневрального шва и аутонейропластики. Эпи-, периневральный шов накладывался в одном случае на вторичном заднем стволе, в трех случаях – на локтевом нерве и по одному случаю – на срединном и лучевом нервах. Аутонейропластика выполнялась в одном случае – на вторичном латеральном стволе, в двух случаях – на срединном нерве, в двух случаях – на локтевом нерве, в одном случае – на срединном и лучевом нервах.

Оперативные вмешательства с применением сочетаний методов, выполненных по

стандартным методикам, проведены у 11 (47,8%) пациентов, по усовершенствованным – у 12 (52,2%).

Особенности усовершенствованного нами метода наружного и внутреннего невролиза:

- для предупреждения повреждения структур ПС и крупных артерий наружный невролиз на надключичном уровне осуществлялся от проксимальных отделов (спинальных нервов с резекцией наружных отделов поперечных отростков шейных позвонков и рассечением конусовидных связок) в дистальном направлении; на подключичном уровне – по направлению от дистальных отделов к проксимальным: от сохранных отделов срединного нерва к вторичным латеральному и медиальному стволам с последующим невролизом мышечно-кожного и локтевого нервов в дистальном направлении, от подкрыльцового нерва к вторичному заднему стволу с последующим невролизом лучевого нерва в дистальном направлении;

- для обеспечения сохранности и устранения циркулярного сдавления анастомозов фиброзная ткань на них рассекалась продольно по ходу и удалялась; при невозможности удаления окружающая фиброзная ткань иссекалась до половины ее периметра;

- для предупреждения спазма сосудов и травматизации их анастомозов на уровне наружного, внутреннего эпинеурия и перинеурия они пересекались максимально дальше от ствола ПС, в случаях плотного сращения фиброзной ткани с артериальным сосудом она рассекалась продольно по ходу и оставлялась на его стенках, эпинеурии в месте вхождения сосуда в ствол ПС;

- внутренний невролиз выполняли по направлению хода фасцикул от проксимальных к дистальным отделам поврежденной структуры ПС с учетом внутриветвистового строения и принадлежности к отдельным нервам ПС; при невозможности удаления фиброзной ткани она рассекалась продольно по ходу фасцикул.

Особенности усовершенствованного метода шва структур ПС:

- общая длина мобилизованных проксимального и дистального концов поврежден-

ной структуры ПС не превышала 2,0 см, причем длина каждого из мобилизованных концов определялась его анатомическими особенностями;

- диастаз при шве первичных стволов и проксимальных отделов вторичных стволов до его устранения составлял не более 1,0 см, при шве дистальных отделов вторичных стволов и проксимальных отделов длинных нервов ПС – 2,0 см;

- сопоставление проксимального и дистального концов поврежденной структуры ПС осуществлялось с обеспечением совпадения фасцикулярных групп одноименных нервов;

- укрепление линии шва осуществлялось фасциальными лоскутами, фиксировавшимися за эпинеурий проксимального и дистального концов поврежденной структуры ПС, окутывание центрального и периферического концов поврежденной структуры ПС в области шва жировой тканью на сосудистой ножке для предупреждения образования фиброзно-тканевого рубца (патент на изобретение № 13189 от 04.02.2010г. «Способ хирургического лечения травматического повреждения ствола плечевого нервного сплетения»).

Особенности усовершенствованного метода аутонейропластики структур ПС:

- минимальный размер диастаза между центральным и периферическим концами поврежденной структуры ПС, при котором принималось решение о выполнении аутонейропластики, составлял на уровне первичных стволов и проксимальных отделов вторичных стволов более 1,0 см, на уровне дистальных отделов вторичных стволов, проксимальных отделов длинных нервов ПС – более 2,0 см;

- восстановление анатомической целостности поврежденной структуры проводилось по принципу дифференцированного сопоставления фасцикулярных групп одноименных нервов с учетом внутриветвистового строения ПС;

- укрепление шва на уровне анастомозов позволило уменьшить длину аутооттрансплантата, которая превышала длину диастаза не более чем на 10%;

- укрепление линии швов между центральным, периферическим концами повреж-

денной структуры ПС и аутоотрансплантатом фасциальными лоскутами, окутывание центрального и периферического концов поврежденной структуры ПС и уровня анастомоза жировой тканью на сосудистой ножке для предупреждения образования фиброзно-тканевого рубца (патент на изобретение № 13189 от 04.02.2010г. «Способ хирургического лечения травматического повреждения ствола плечевого нервного сплетения»).

Особенности усовершенствованной нами невротизации:

- выбор невротизируемой структуры определялся характером и уровнем повреждения ПС; при неполном повреждении ПС проводили невротизацию проксимальных отделов длинных нервов ПС, иннервирующих парализованные мышцы верхней конечности; при повреждении ПС с тотальным параличом мышц верхней конечности в первую очередь невротизировали стволы, в случаях их повреждения – проксимальные отделы длинных нервов ПС;

- выбор нервов-невротизаторов определялся содержанием в них миелинизированных волокон и локализацией невротизируемых структур ПС для исключения применения аутоотрансплантата; невротизация первичных стволов проводилась двигательными ветвями шейного сплетения, а также диафрагмальным, добавочным и спинальным С4 нервами, вторичных стволов – ветвями шейного сплетения с аутонейропластикой или межреберными нервами; для невротизации проксимальных отделов длинных нервов ПС использовали межреберные нервы;

- невротизация стволов ПС проводилась с учетом внутривольного строения (реиннервировали фасцикулы, относящиеся к определенным нервам), функциональной значимости фасцикул в стволах ПС, что предупреждало рассечение фасцикул невротизаторов на функционально менее значимые мышцы; фасцикулами одного невротизатора или невротизаторов-синергистов реиннервировали фасцикулы поврежденных синергистов ПС, что позволяло избежать патологической коактивации;

- осуществляли фиксацию Y-образного фасциального лоскута к эпиневию невротизируемой структуры ПС и подлежащим мягким тканям для профилактики несостоятельности швов на уровне наложения анастомоза; выполняли окутывание области анастомоза фрагментами жировой клетчатки на сосудистой ножке для предупреждения образования фиброзно-тканевого рубца на уровне линии шва (патент на изобретение № 13907 от 27.09.2010г. «Способ хирургического лечения повреждения ствола плечевого сплетения»).

Восстановление мышечной силы до М5 (полное клиническое восстановление) расценивали как отличный, до М4 (движения с преодолением сопротивления) – как хороший результат операции. При наличии самостоятельных движений с преодолением тяжести конечности, незначительных движений в межфаланговых суставах (М3) результат операции считали удовлетворительным функционально значимым. Удовлетворительный результат оценивали как функционально незначимый при появлении слабых сокращений мышц без убедительных признаков движений в суставах (М1) или движений в суставах при исключении тяжести конечности (М2). Положительным функционально значимым результатом оперативного вмешательства считали восстановление мышечной силы до М3, М4, М5, положительным функционально незначимым – до М1, М2. Отрицательный результат соответствовал М0.

Эффективность и результативность оперативного вмешательства оценивали через 13 месяцев и более (в среднем $35,1 \pm 4,5$; $35,0$; $32,0$ - $36,0$ месяцев) после операции.

Эффективность оперативного вмешательства определялась как частота получения положительного функционально значимого результата (М3-М5) у оперированных пациентов с учетом силы максимально восстановившейся мышцы верхней конечности; результативность – показатель частоты восстановления каждой реиннервируемой в ходе оперативного вмешательства мышцы верхней конечности.

Статистическую обработку проводили с помощью пакетов статистических программ Statistica 6.0 for Windows EXCEL с использова-

нием скорректированного критерия χ^2 , точного одностороннего метода Фишера.

Результаты и обсуждение

Положительные функционально значимые результаты были получены в 75,0% (3 из 4) оперированных пациентов с применением сочетания невролиза одних структур с эпи-, периневральным швом других, в 80,0% (4 из 5) – при сочетании невролиза и аутонейропластики, в 75,0% (3 из 4) при невролизе и экстраплексальной невротизации, у одного (50,0%) при невролизе и интраплексальной невротизации, у двух (100,0%) пациентов при невролизе и экстра-, интраплексальной невротизации. При выполнении сочетания эпи-, периневрального шва и аутонейропластики хороший результат получен у 5 из 6 (83,3%), отрицательный – у одного (16,7%) пациента.

Общая эффективность сочетаний методов оперативных вмешательств на структурах ПС составила 78,3% (положительные функционально значимые результаты получены у 18 из 23 оперированных). Эффективность оперативных вмешательств у пациентов, оперированных по усовершенствованным методикам – 91,7% (положительные функционально значимые результаты получены у 11 пациентов), в группе оперированных по стандартной методике – 63,6% (положительные функционально значимые результаты получены у 7 пациентов), $p > 0,05$.

Результативность в общей группе пациентов составила 61,3% (восстановление силы до функционально значимого результата отмечено в 68 из 111 реиннервируемых мышц).

Результативность восстановления силы проксимальной группы мышц методами невролиза, шва и аутонейропластики достигла 71,4% (положительный функционально значимый результат получен в 25 из 35 реиннервированных мышц) статистически соответствовала результативности ($p > 0,05$) дистальной группы – 57,9% (в 33 из 57 мышц). Восстановление силы дельтовидной мышцы, двуглавой мышцы плеча, трехглавой мышцы плеча до положительных функционально значимых результатов отмечено в 81,8% (9 из 11), 75,0% (6 из 8) и в 62,5% (10 из 16) случаях со-

ответственно. Сила сгибателей I-III, IV-V пальцев, кисти, разгибателей кисти и пальцев в эти сроки восстановилась до положительных функционально значимых результатов в 69,2% (9 из 13), 35,7% (5 из 14), 66,7% (10 из 15) и в 60,0% (9 из 15) случаях соответственно.

Результативность восстановления проксимальной группы мышц при выполнении операций невротизации составила 7 из 8 (87,5%) была выше, чем в дистальных мышцах – 3 из 11 (27,2%), $p < 0,05$. Восстановление дельтовидной мышцы, двуглавой мышцы плеча, трехглавой мышцы плеча до функционально значимого результата имело место в 2 (100,0%), 3 из 4 (75,0%), 2 (100,0%) случаях соответственно; силы сгибателей I-III пальцев, кисти и разгибателей кисти и пальцев – в одном из 4 (25,0%), одном из 4 (25,0%), одном из 2 (50,0%) случаях соответственно.

В группе оперированных по усовершенствованным методикам результативность (78,7% – в 48 из 61 мышцы получены положительные функционально значимые результаты) превышала таковую в группе пациентов, оперированных по стандартным методикам (40,0% – в 20 из 50 мышц – получены положительные функционально значимые результаты), $p < 0,05$. В группе пациентов, которым выполнялись операции по усовершенствованным методикам, отмечена более высокая частота отличных и хороших результатов – 31,1% (в 19 из 61 реиннервируемых мышц) по сравнению с группой оперированных по стандартной методике (12,0% – в 6 из 50 мышц), $p < 0,05$. Частота получения отрицательных результатов в группе оперированных по усовершенствованной методике (9,8% – в 6 из 61 мышц) была ниже, чем в группе пациентов, которым проводились операции по стандартным методикам (30,0% – в 15 из 50 мышц), $p < 0,01$.

Клиническое восстановление активных движений в мышцах верхней конечности при последствиях травматического повреждения ПС было подтверждено результатами дополнительных исследований. Средние значения показателей амплитуды М-ответа и скорости проведения импульса по исследуемым нервам

при ЭНМГ после выполнения сочетания методов оперативных вмешательств на структурах ПС статистически значимо превышали таковые при их оценке до операции ($p < 0,05$), что соответствовало положительным клиническим результатам оперативного вмешательства. При термографии выявлено увеличение средних значений показателей регионарной температуры в области исследуемых мышц на стороне повреждения ПС. Отмечено статистически значимое уменьшение показателей Δt , отражающих разницу температуры на стороне повреждения ПС и на здоровой стороне до и после операции.

Достоверных различий эффективности сочетаний оперативных вмешательств при многоуровневом повреждении структур ПС с вовлечением корешков ПС (71,4%), стволов (85,7%), проксимальных отделов длинных нервов ПС (77,8%) установлено не было (таблица).

Большинство пациентов были оперированы в сроки до 12 месяцев после травмы, статистически значимых различий эффективно-

сти оперативных вмешательств, выполненных до 6 месяцев (80,0% – положительные функционально значимые результаты у 8 из 10 пациентов), до 9 месяцев после травмы ПС (78,6%, у 11 из 14 пациентов) и через 10–12 месяцев после травмы (75,0% – у 6 из 8 пациентов), не отмечено.

Таким образом, сочетание различных методов оперативных вмешательств на структурах ПС является эффективным методом лечения их травматического повреждения на различных уровнях. Показанием для выполнения сочетаний методов является полиморфизм поражения структур ПС с различным характером и уровнем повреждения, которые определяют выбор тех или иных сочетаний оперативных вмешательств в каждом конкретном случае. Применение сочетаний усовершенствованных методов оперативных вмешательств позволило повысить результативность хирургического лечения последствий травматического повреждения ПС на 38,7% ($p < 0,05$), частоту получения отличных и хороших результатов на 19,1%, $p < 0,05$; снизить

Таблица

Результаты сочетаний оперативных вмешательств на структурах плечевого сплетения в зависимости от уровня его повреждения

Уровень повреждения ПС	Результаты оперативного вмешательства					Эффектив-ность (положи-тельный функ-ционально значимый)
	отлич-ный	хороший	удовлетворитель-ный		отрица-тельный	
			функц. знач.-ый	функц. незнач.-ый		
Корешки, ство-лы; корешки, длинные нервы; корешки, стволы, длинные нервы; n=7	—	2 (28,6%)	3 (42,8%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)	5/7 (71,4%)
Первичные, вто-ричные стволы, длинные нервы; n=7	1 (14,3%)	4 (57,1%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)	—	6/7 (85,7%)
Длинные нервы; n=9	—	4 (44,4%)	3 (33,3%)	—	2 (22,2%)	7/9 (77,8%)
Всего n=23	1 (4,3%)	10 (43,5%)	7 (30,4%)	2 (8,7%)	3 (13,0%)	18/23 (78,3%)

частоту отрицательных результатов на 20,2%, $p < 0,01$.

Заключение

1. Применение сочетания оперативных вмешательств на различных структурах ПС является эффективным способом хирургического лечения при обширном и полиморфном характере их повреждений. В общей группе пациентов эффективность сочетаний методов составила 78,3%, результативность восстановления силы отдельных мышц верхней конечности – 61,3%.

2. Эффективность оперативных вмешательств у пациентов, оперированных по усовершенствованным методикам, составила 91,7%, в группе оперированных по стандартной методике – 63,6%.

3. Применение усовершенствованных методик позволило повысить результативность оперативного вмешательства с 40,0% (по стандартной методике) до 78,7% ($p < 0,05$); частоту отличных и хороших результатов с 12,0% до 31,1% ($p < 0,05$); снизить частоту получения отрицательных результатов с 30,0% до 9,8%, $p < 0,05$.

4. Результативность восстановления силы проксимальной группы мышц методами неврוליза, шва и аутонейропластики составила 71,4%, соответствовала результативности дистальной группы – 57,9%, ($p > 0,05$) Результативность восстановления проксимальной группы мышц при выполнении операций невротизации составила 87,5%, была

выше, чем в дистальных мышцах (27,2%), $p < 0,05$.

5. Выбор сочетаний методов оперативного вмешательства проводился дифференцированно в зависимости от уровня и характера повреждения.

6. Достоверных различий эффективности сочетаний оперативных вмешательств в зависимости от уровня повреждения и сроков с момента травмы не отмечено.

Литература

1. Combined nerve transfers for C5 and C6 brachial plexus avulsion injury / S. Leechavengvongs [et al.] // J. Hand Surg. Am. – 2006. – Vol. 31, № 2. – P. 183.
2. Functional outcome of extensor carpi radialis longus transfer for finger flexion in posttraumatic flexor muscle loss / S.R. Sabapathy [et al.] // J. Hand Surg. Am. – 2005. – Vol. 30, № 2. – P. 267.
3. Infraclavicular brachial plexus stretch injury / D.H. Kim [et al.] // Neurosurg. Focus. – 2004. – Vol. 16, № 5.
4. Matejcik, V. Follow-up evaluation of neurolysis of brachial plexus and peripheral nerves of upper extremities / V. Matejcik, G. Penzesova // Bratisl. Lek. Listy. – 2004. – Vol. 105, № 12. – P. 424.
5. Matejcik, V. Neurolyses of the brachial plexus and peripheral nerves of the extremities / V. Matejcik // Rozhl. Chir. – 2004. – Vol. 83, № 11. – P. 570.
6. Penetrating injuries due to gunshot wounds involving the brachial plexus / D.H. Kim [et al.] // Neurosurg Focus. – 2004. – Vol. 16, № 5.
7. Seddon, H.J. Surgical disorders of the peripheral nerves // H.J. Seddon. – Edinburgh, London, New York, 1975. – 336 p.
8. Terzis, J.K. Restoration of shoulder function with nerve transfers in trauma brachial plexus palsy patients / J.K. Terzis, I. Kostas, P.N. Soucacos // Microsurgery. – 2006. Vol. 26, № 4. – P. 316.

Поступила 27.06.2011 г.
Принята в печать 02.09.2011 г.

ДОЛГОСРОЧНЫЕ ИСХОДЫ МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА В КРУПНОЙ ГОРОДСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ БЕЛАРУСИ

КУЛЕШ С.Д.*, ФИЛИНА Н.А.***, КОСТИНЕВИЧ Т.М.***, КЛЕЦКОВА Л.А.***, САВЧЕНКО М.Э.***

УО «Гродненский государственный медицинский университет», *

УЗ «Городская клиническая больница № 1 г. Гродно», **

УЗ «Гродненская центральная городская поликлиника», г.Гродно***

Резюме. Изучены закономерности 5-летней выживаемости в когорте жителей Гродно, перенесших мозговой инсульт (МИ) в 2001 году. 5-летний риск смерти вследствие перенесенного МИ составлял 63,0% и был в 2,9 раза выше по сравнению с лицами сходного возраста и пола в общей популяции. В течение первого года после МИ у пациентов, переживших острый период, фатальные исходы были обусловлены в основном перенесенным или повторным инсультом (67% всех смертей первого года), тогда как в последующие годы – другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (62% смертей 2–5 года). Установлены прогностические факторы 5-летнего риска смерти после МИ: возраст (отношение рисков (ОР) 1,04), инсульт в анамнезе (ОР 1,48), артериальная гипертензия (ОР 0,76), сахарный диабет (ОР 1,26). В подгруппе пациентов, переживших острый период МИ, достоверными прогностическими факторами 5-летнего риска смерти были возраст (ОР 1,05), инсульт в анамнезе (ОР 1,62), сахарный диабет (ОР 1,46), мерцательная аритмия (ОР 1,34), инфаркт миокарда в анамнезе (ОР 1,43).

Ключевые слова: мозговой инсульт, долгосрочные исходы, пятилетняя выживаемость, прогностические факторы.

Abstract. The regularities of five-year survival among the residents of Grodno having survived cerebral insult in 2001 were studied. The five-year risk of death due to survived cerebral insult made up 63,0% and was 2,9 times greater in comparison to people of similar age and sex in the general population of Grodno. Fatal outcomes during the 1st year of the follow-up were caused mainly by survived or repeated insult (67% of all deaths) in those patients who had survived the acute stage of the disease whereas other cardiovascular diseases were the prevalent causes of death (62%) during the subsequent period (2-5 years). The significant prognostic factors of five-year risk of death after cerebral insult have been determined such as age (hazard ratio (HR) 1,04), stroke in the anamnesis (HR 1,48), arterial hypertension (HR 0,76), and diabetes mellitus (HR 1,26). In the subgroup of patients having survived the acute stage of cerebral insult the reliable prognostic factors of five-year risk of death were age (HR 1,05), stroke in the anamnesis (HR 1,62), diabetes mellitus (HR 1,46), atrial fibrillation (HR 1,34), and myocardial infarction in the anamnesis (HR 1,43).

Мозговой инсульт (МИ) занимает второе место среди причин смерти во всем мире и в большинстве регионов является ведущей причиной инвалидно-

сти среди взрослого населения [3, 10]. Изучение долгосрочных (5 и более лет) исходов инсульта является важным для планирования организации медицинской помощи с использованием принципов доказательной медицины [7], так как факторы, влияющие на ближайшие и долгосрочные исходы, различаются [11]. Зарубежные исследования традиционно фокусируются на проспективном наблюдении

Адрес для корреспонденции: 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80, Гродненский государственный медицинский университет. Тел.: +375 152 95-14-16, email: s_kulesh@yahoo.com – Кулеш С.Д.

только за случаями первого инсульта в определенной популяции [7, 12, 13, 15]. Тем не менее, включение пациентов с повторным инсультом в начальную когорту наблюдаемых лиц является целесообразным, так как позволяет оценить общее время МИ. В литературе имеются лишь единичные публикации по долгосрочным исходам совокупности первых и повторных инсультов [2, 17].

Цель настоящего исследования – установить закономерности 5-летней выживаемости в когорте жителей Гродно, перенесших МИ в 2001 году.

Методы

В 2001–2003 гг. в областном центре северо-западного региона Республики Беларусь (среднегодовая численность населения за 2002 г. 311 134 человек) по методу популяционного регистра проведено Гродненское исследование инсульта [5, 14]. Для полного выявления всех случаев МИ применялся принцип множественных перекрывающихся источников информации. Диагноз МИ основывался на стандартных международных критериях [8]. Учитывали следующие факторы риска МИ: артериальную гипертензию, сахарный диабет, гиперхолестеринемию, мерцательную аритмию, текущее курение, перенесенный инфаркт миокарда. Случай инсульта считался смертельным, если смерть больного наступила в первые 28 дней от начала заболевания. Пациенты с несмертельным инсультом, зарегистрированным в течение 2001 года, проспективно наблюдались в сроки 3 и 12 месяцев, а затем ежегодно до истечения 5 лет с момента начала МИ. Данные о факте и причине смерти участников когорты предварительно были получены путем скрининга баз данных территориальных поликлиник и регионального бюро записи актов гражданского состояния, затем проанализированы с использованием анамнестических сведений и медицинской документации. Среди выживших каждого контрольного временного интервала регистрировали повторные инсульты 5-летнего периода наблюдения (ПИПН).

Причины смерти кодировались согласно Международной классификации болезней

10 пересмотра и были разделены на 6 групп:

1. Мозговой инсульт, коды I60-I64, I69.0-I69.4. Все фатальные исходы в течение первых 28 дней расценивались как смерть вследствие МИ. В течение последующего периода наблюдения данную кодировку использовали, если смерть являлась результатом прямого эффекта поражения мозга или следствием осложнений неподвижности после инсульта (соответствует определению в работе M.S. Dennis и соавт. [15]).

2. ПИПН, коды I60-I64, I69.0-I69.4. Для данного анализа ПИПН был определен как любой инсульт в срок более 28 дней от начала зарегистрированного в 2001 году (соответствует определению С по A.J. Coull, P.M. Rothwell [9]). Смерть вследствие ПИПН также устанавливали как результат прямого эффекта поражения мозга или следствие осложнений неподвижности после инсульта [15].

3. Неинсультные кардиоваскулярные заболевания (НКВЗ), коды I00-I51, I70-I99.

4. Злокачественные новообразования, коды C00-D09.

5. Несчастные случаи и суициды, коды V00-Y99.

6. Другие заболевания, коды A00-B99, D10-H95, J00-R99.

Продолжительность выживания измерялась от даты инсульта до даты смерти. Графики зависимости кумулятивной доли выживших от времени были получены с использованием метода множительных оценок Каплана-Мейера на основе анализа 537 смертей в течение 5 лет. Кумулятивная летальность в исследованной когорте в течение 5 лет (наблюдаемая) сравнивалась с ожидаемой летальностью лиц сходного возраста и пола в общей популяции Гродно, рассчитанной по данным областного статистического управления. 95% доверительные интервалы (ДИ) абсолютного и относительного риска смерти вычислялись на основе распределения Пуассона [6]. Построение математической модели прогнозирования риска смерти в течение 5 лет после зарегистрированного инсульта проводилось на основе пропорционального анализа рисков методом Кокса [1]. 9 независимых переменных, характеризующих пациентов в момент

начала инсульта, были протестированы на индивидуальную ассоциацию со смертельным исходом. В многофакторную модель были включены переменные, имевшие индивидуальную ассоциацию со значением $p < 0,1$. При обработке данных использовался пакет прикладных статистических программ STATISTICA, версия 6.0 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA).

Результаты

В течение 2001 года в Гродно было зарегистрировано 902 случая инсульта у 875 лиц (27 случаев были повторными у одних и тех же больных). 22 больных (2,5%) выпали из наблюдения вследствие перемены места жительства, полные данные о 5-летних исходах были доступны по 853 пациентам (97,5%). Средний возраст этих больных на момент начала МИ составлял $65,8 \pm 11,0$ лет с медианой 66 лет. Медиана возраста 428 мужчин (50,2%) была 63 года, по сравнению с 70 годами у 425 женщин. Ишемический инсульт (инфаркт мозга [ИМ], код I63) был диагностирован у 676 (79%) больных, геморрагический инсульт (внутричерепное кровоизлияние [ВМК], код I61) – у 103 (12%), субарахноидальное кровоизлияние (САК, код I60) – у 22 (3%) и инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт (ИН, код I64) – у 52 (6%) пациентов. 268

из 853 пациентов начальной когорты умерли в течение 28 дней от начала зарегистрированного инсульта, 585 перенесли несмертельный инсульт.

Пятилетний кумулятивный риск смерти (табл. 1 и рис. 1) составил 63,0% (ДИ 57,6–68,7). Риск смерти был самым большим в течение первого года после МИ (41,1%; ДИ 36,9–45,6). В последующий период в течение очередного года умирали 10–12% выживших больных.

Пациенты с МИ имели в 2,9 раза (ДИ 2,7–3,2) выше риск смерти по сравнению с лицами сходного возраста и пола в общей популяции Гродно (табл. 2). Относительный риск смерти был выше у более молодых пациентов: в возрастной группе младше 45 лет данный показатель был выше, чем в общей популяции в 55 раз (ДИ 27,4–98,5). Риск снижался с возрастом, и пациенты после МИ старше 84 лет имели относительный риск 1,1 (ДИ 0,7–1,6) по сравнению с лицами той же возрастной группы общей популяции (табл. 2).

Графики зависимости выживаемости от типа МИ показывают (рис. 2, 3), что в начальной когорте ($n=853$) риск смерти был наивысшим при ИН (92,3%; ДИ 68,5–121,8), а самым низким – при САК (31,8%; ДИ 12,8–65,5). Среди выживших в течение 28 дней различия 5-летнего риска смерти были небольшими, не до-

Таблица 1

Абсолютный риск смерти в течение различных временных интервалов у жителей г.Гродно, перенесших МИ в 2001 г.

	0-28 дни	1-3 месяцы	3-12 месяцы	1-2 годы	2-3 годы	3-4 годы	4-5 годы
Риск, %	31,4	5,1	9,5	10,0	10,8	12,4	10,5
95% ДИ	27,7– 35,5	3,4–7,3	7,2–12,4	7,4–13,2	8,0–14,3	9,2– 16,4	7,3– 14,6
Кумулятивный риск, %	31,4	34,9	41,1	47,0	52,8	58,6	63,0
95% ДИ	27,7– 35,5	31,1–39,1	36,9–45,6	42,6– 51,7	48,1– 58,1	53,6– 63,9	57,6– 68,7
Всего в когорте	853	585	555	502	452	403	353
Число смертей	268	30	53	50	49	50	37
Кумулятивное число смертей	268	298	351	401	450	500	537

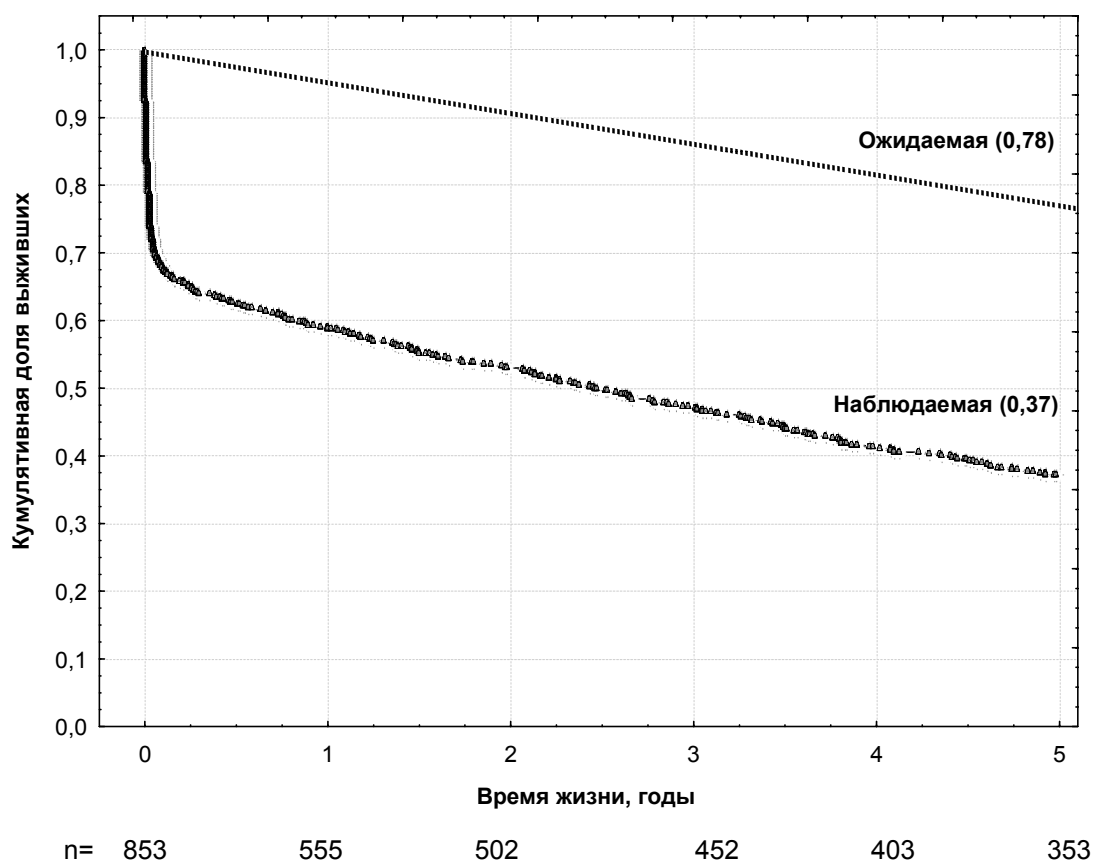


Рис. 1. График Каплана–Мейера, демонстрирующий вероятность выживания после МИ (наблюдаемая) в сравнении с ожидаемой вероятностью в той же общей популяции.
n – число пациентов в когорте на начало каждого года.

Таблица 2

Относительный риск смерти в течение 5-летнего периода наблюдения у пациентов различных возрастных групп после МИ по сравнению с общей популяцией Гродно

Возраст, годы	Всего в когорте	Наблюдаемые смерти (НС)	Ожидаемые смерти (ОС)	НС/ОС	95% ДИ
младше 45	26	11	0,2	55,0	27,4–98,5
45–54	117	53	4,5	11,8	9,0–15,5
55–64	226	112	24,0	4,7	3,9–5,6
65–74	294	197	51,4	3,8	3,3–4,4
75–84	160	135	78,7	1,7	1,4–2,0
85 и старше	30	29	27,3	1,1	0,7–1,6
Итого	853	537	186	2,9	2,7–3,2

стигавшими уровня статистической достоверности (12 случаев ИН не включены в анализ).

Таблица 3 и рисунок 4 демонстрируют причины смерти в различные интервалы после начала инсульта. Все летальные исходы острого периода (28 дней) расценивались как наступившие вследствие инсульта. В подгруп-

пе больных с несмертельным инсультом (живы после 28 дней с момента начала МИ) 39% смертей (105/269) в последующие этапы 5-летнего срока наступили по причине инсульта (14% – от перенесенного в начале периода наблюдения, 25% – от повторного в период наблюдения), а 51% смертей (136/269) развились

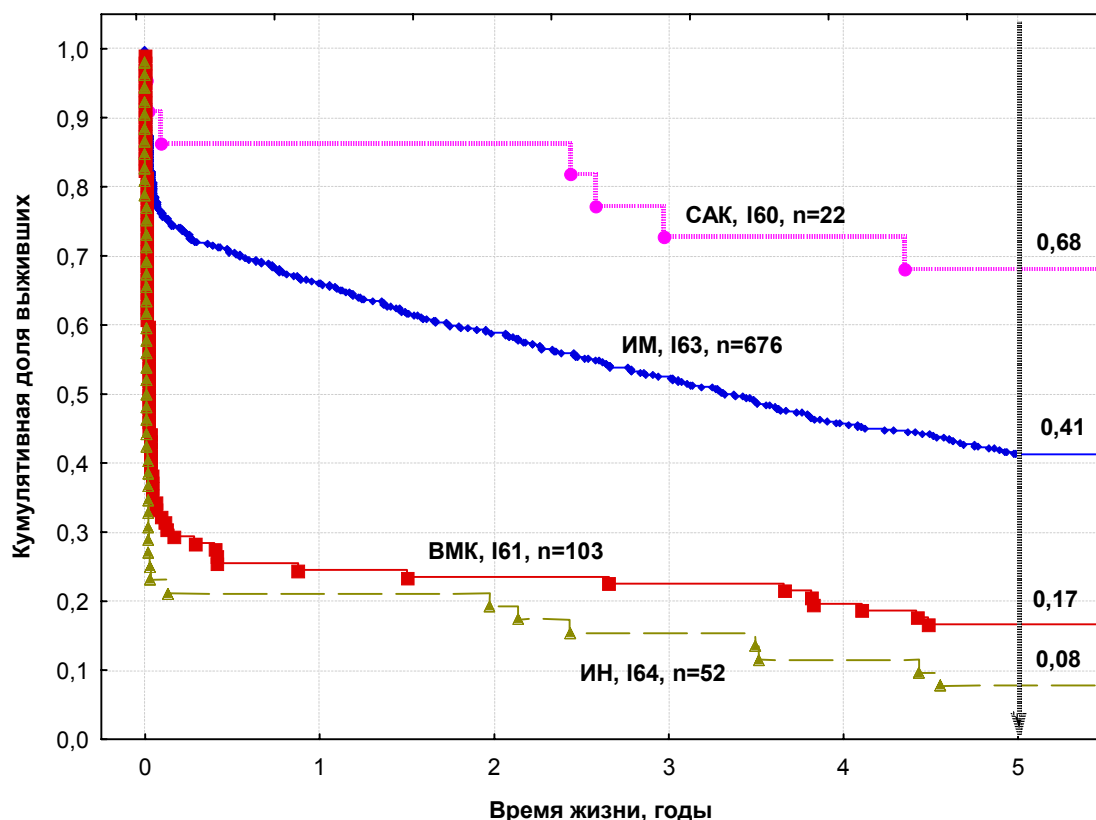


Рис. 2. Графики Каплана–Мейера вероятности 5-летнего выживания после различных типов МИ в начальной когорте; n – число пациентов с каждым типом МИ.

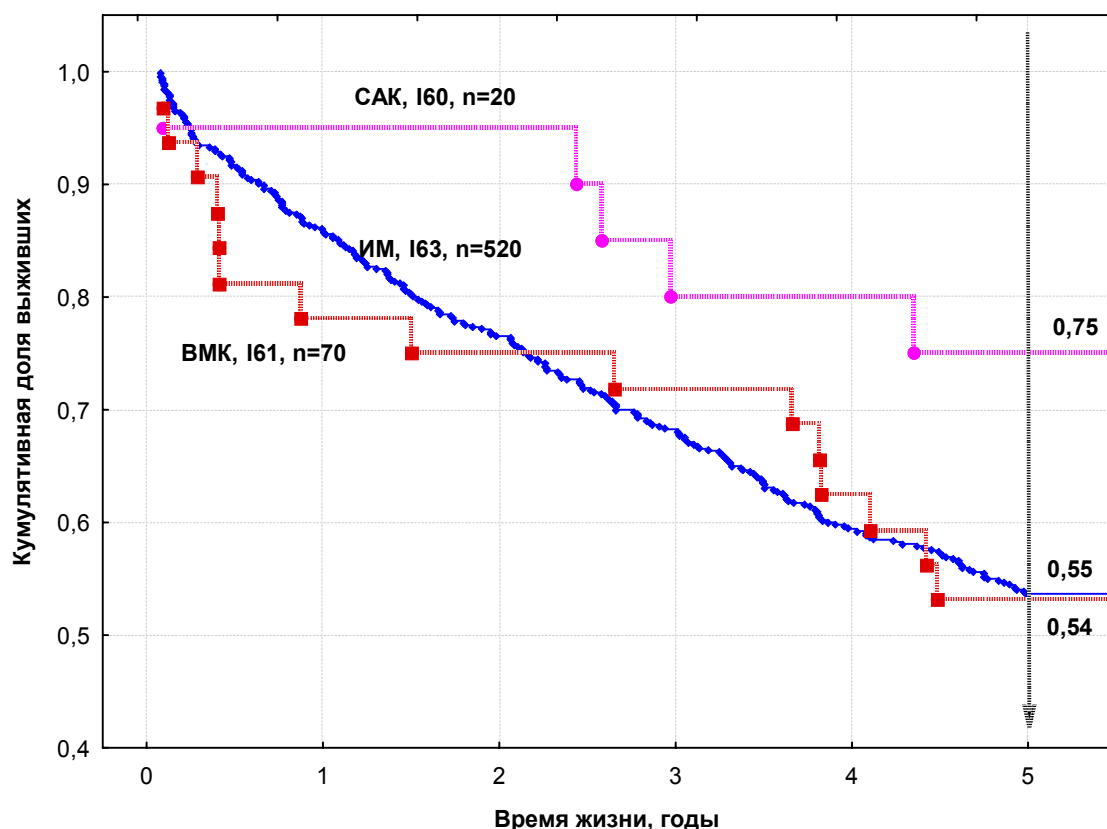


Рис. 3. Графики Каплана–Мейера вероятности 5-летнего выживания после различных типов МИ в когорте с несмертельным исходом; n – число пациентов с каждым типом МИ (пациенты с ИН не включены в анализ).

Таблица 3

Причины смерти в различные периоды времени после МИ, перенесенного жителями Гродно в 2001 г.

Причины смерти	0-28 дни	1-3 месяца	3-12 месяцев	1-2 года	2-3 года	3-4 года	4-5 года	Весь период
Мозговой инсульт: I60-I64, I69.0-I69.4	268	21	12	2	1	2	0	306
ПИПН: I60-I64, I69.0-I69.4	0	6	17	14	15	10	5	67
НКВЗ: I00-I51, I70-I99	0	2	19	28	28	32	27	136
Злокачественные новообразования: C00-D09	0	1	2	2	2	3	1	11
Несчастные случаи и суициды: V00-Y99	0	0	2	2	0	1	1	6
Другие заболевания: A00-B99, D10-H95, J00-R99	0	0	1	2	3	2	3	11
Всего	268	30	53	50	49	50	37	537

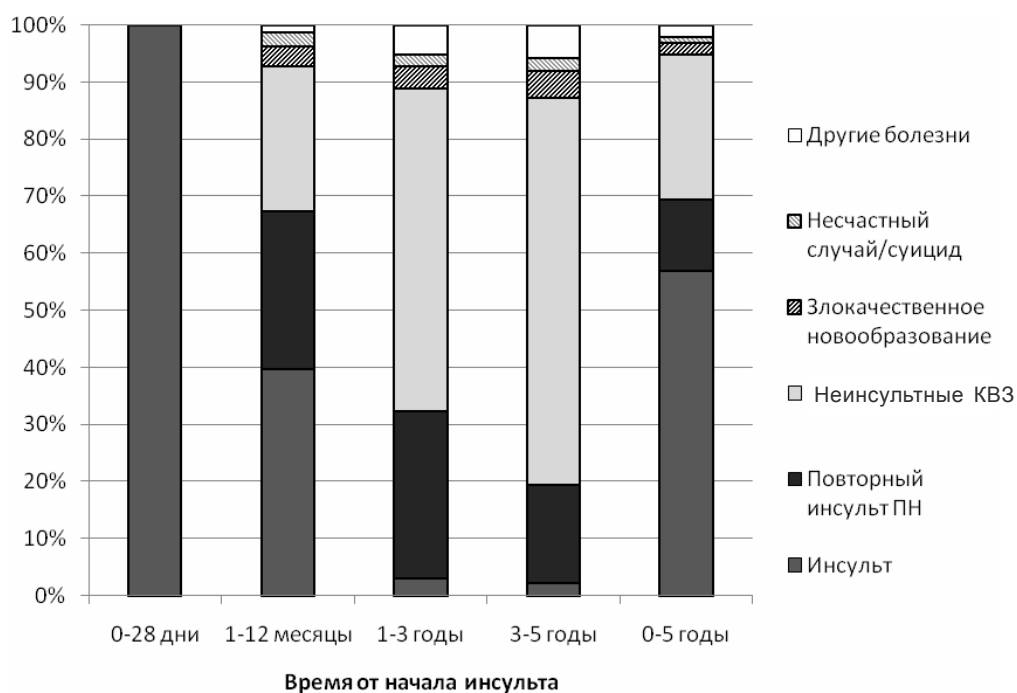


Рис. 4. Удельный вес умерших от различных причин в течение 5 лет после начала инсульта.

вследствие НКВЗ. В течение первого года наблюдения пациентов, переживших острый период МИ, инсульт как последующая причина смерти превалировал над НКВЗ (67% и 25%, соответственно). Однако во 2–5 годы наблюдения отмечалась обратная закономерность: 26% (49/186) выживших в течение первого года после МИ умерли в последующем по причине

перенесенного в начале периода наблюдения или повторного инсульта, а 62% (115/186) – от других сердечно-сосудистых заболеваний.

В таблицах 4 и 5 представлены параметры многофакторных моделей пропорциональных интенсивностей Кокса для оценки предполагаемой 5-летней выживаемости после МИ. Достоверными прогностическими факто-

рами риска смерти в начальной когорте ($n=853$), представленными в момент начала инсульта, были возраст (коэффициент $beta$ 0,040, отношение рисков [ОР] 1,04), инсульт в анамнезе (коэффициент $beta$ 0,395, ОР 1,48), артериальная гипертензия (обратная ассоциация, коэффициент $beta$ -0,276, ОР 0,76), и сахарный диабет (коэффициент $beta$ 0,228, ОР 1,26). Среди пациентов с несмертельным инсультом ($n=585$) достоверными прогностическими факторами риска смерти были возраст (коэффициент $beta$ 0,050, ОР 1,05), инсульт в анамнезе (коэффициент $beta$ 0,485, ОР 1,62), сахарный диабет (коэффициент $beta$ 0,379, ОР 1,46), мерцательная аритмия (коэффициент $beta$ 0,290, ОР 1,34) и инфаркт миокарда в анамнезе (коэффициент $beta$ 0,356, ОР 1,43).

Обсуждение

Нами проведено проспективное исследование 5-летней выживаемости после МИ в крупной, четко определенной городской популяции Республики Беларусь. Выявлены прогностические факторы на основе наблюдения за большой неотобранной начальной когортой больных с инсультом, диагностированным проспективно по стандартным критериям. Исходы были тщательно прослежены, и только 2,5% больных выпали из наблюдения. Установлены абсолютные и относительные риски смерти, а также прогностические факторы как для всей начальной когорты, так и в подгруппе пациентов, переживших острый период МИ; использование множественной регрессии позволило

Таблица 4

Многофакторная регрессионная модель 5-летней выживаемости для факторов, представленных в момент начала МИ ($n=853$)

Фактор	Распространенность, %	Коэффициент $beta$	Станд. ошибка	Отношение рисков [exp ($beta$)]	p
Возраст		0,040	0,005	1,04	<0,0000001
Инсульт в анамнезе	23,4	0,395	0,098	1,48	0,00005
Артериальная гипертензия	84,8	-0,276	0,117	0,76	0,019
Сахарный диабет	17,8	0,228	0,108	1,26	0,035
Мерцательная аритмия	24,6	0,130	0,099	1,73	0,19
Инфаркт миокарда в анамнезе	23,1	0,107	0,101	1,13	0,29

Таблица 5

Многофакторная регрессионная модель 5-летней выживаемости для подгруппы пациентов с несмертельным инсультом ($n=585$)

Фактор	Распространенность, %	Коэффициент $beta$	Станд. ошибка	ОР [exp ($beta$)]	p
Возраст		0,050	0,007	1,05	<0,0000001
Инсульт в анамнезе	20,9	0,485	0,138	1,62	0,00043
Сахарный диабет	16,8	0,379	0,152	1,46	0,013
Мерцательная аритмия	23,2	0,290	0,138	1,34	0,036
Курение	27,5	0,093	0,147	1,10	0,53
Инфаркт миокарда в анамнезе	23,4	0,356	0,136	1,43	0,009

учесть поправки на смешение эффектов. К ограничениям нашего исследования можно отнести отсутствие данных о клинических особенностях МИ в момент его начала (степень угнетения сознания, наличие и выраженность двигательного дефицита, и др.), данных о подтипах ишемического инсульта, а также данных об исходной (на момент начала МИ) степени инвалидности больных.

Кумулятивный риск смерти в течение 5 лет после МИ среди населения Гродно, равный 63,0% (ДИ 57,6–68,7), статистически достоверно ниже, чем соответствующий показатель в Московском исследовании (72,1%; ДИ 67,7–76,4) [2]. Это обусловлено прежде всего меньшим уровнем летальности в Гродно в остром периоде по сравнению с Москвой (31,4% и 37,3%, соответственно; $p=0,0032$), при том, что продолжительность острого периода в Московском регистре 1972–1974 гг. [17] была по определению короче (21 день). Пятилетний риск смерти у пациентов с нефатальным инсультом в когортах Гродно и Москвы достоверно не различался (31,5% и 34,9%, соответственно; $p=0,14$).

Существенные различия пятилетней выживаемости при отдельных типах МИ (рис. 2) были обусловлены в первую очередь значительным варьированием соответствующего уровня летальности в остром периоде инсульта (от 9,1% при САК до 76,9% при ИН). Высокий уровень последнего показателя, вероятно, связан с клинико-анамнестическими особенностями пациентов, которым выставился диагноз ИН (средний возраст на 9,0 лет больше, чем в общей когорте, наличие нескольких тяжелых хронических заболеваний, отсроченное обращение за медицинской помощью, отказ от госпитализации).

Ввиду некоторых различий в классификации причин смерти между Гродненским и Московским исследованиями [2], точное сопоставление структуры смертности в течение 5 лет после начала инсульта затруднено. Однако можно констатировать, что частота смертей пациентов, переживших острый период, в последующие этапы 5-летнего срока вследствие повторного инсульта (25% в Гродно / 22% в Москве), вследствие НКВЗ (51% / 47%) и вслед-

ствие злокачественных новообразований (4% / 6%), была сходной ($p>0,05$ во всех случаях).

Анализ структуры смертности Гродненской когорты в течение различных временных интервалов показывает, что в течение первого года фатальные исходы обусловлены преимущественно МИ, перенесенным в начале периода наблюдения или повторным инсультом, тогда как в последующие годы – другими кардиоваскулярными заболеваниями. Установленные нами данные демонстрируют настоятельную необходимость активной вторичной профилактики, направленной на несколько сосудистых бассейнов [4].

Наиболее сходные с нашим исследованием прогностические факторы смерти в течение 5 лет после инсульта были установлены в работе J.P. Broderick и соавт. [16] – возраст, инфаркт миокарда в анамнезе, мерцательная аритмия. Однако в указанном исследовании проспективно наблюдались только пациенты с ишемическим инсультом, и случаи повторных инсультов не включались в когорту. Несколько неожиданно выглядят полученные нами данные об обратной ассоциации между артериальной гипертензией и пятилетним риском смерти после МИ (табл. 4). Вероятно, количество пациентов с лакунарным инфарктом и благоприятным прогнозом превышало количество пациентов с ВМК и неблагоприятным прогнозом (в обоих случаях артериальная гипертензия является ведущей причиной). Установленная ассоциация между мерцательной аритмией, инфарктом миокарда в анамнезе и риском смерти при нефатальном инсульте соответствует превалированию НКВЗ среди причин смерти во 2–5 годы наблюдения.

Заключение

Таким образом, 5-летний риск смерти вследствие перенесенного МИ в крупной городской популяции Республики Беларусь составляет 63,0% (ДИ 57,6–68,7). Пациенты с МИ имеют в 2,9 раза (ДИ 2,7–3,2) выше риск смерти по сравнению с лицами сходного возраста и пола в общей популяции. Относительный риск смерти является самым высоким в возрастной группе младше 45 лет (55,0; ДИ 27,4–

98,5), а с увеличением возраста снижается до уровня 1,1 (ДИ 0,7–1,6) среди лиц старше 84 лет. Существенные различия 5-летней выживаемости при различных типах МИ (САК – 0,68; ИМ – 0,41; ВМК – 0,17; ИН – 0,08; $p < 0,05$) преимущественно обусловлены влиянием показателей острого периода, и среди выживших в течение 28 дней различия уменьшаются до небольших, не достигающих уровня статистической достоверности. В течение первого года после МИ у пациентов, переживших острый период, фатальные исходы обусловлены в основном перенесенным или повторным инсультом (67% всех смертей первого года), тогда как в последующие годы – другими кардиоваскулярными заболеваниями (62% смертей 2–5 года).

Установлены прогностические факторы 5-летнего риска смерти после МИ в городской популяции: возраст (коэффициент β 0,040, ОР 1,04), инсульт в анамнезе (коэффициент β 0,395, ОР 1,48), артериальная гипертензия (обратная ассоциация, коэффициент β –0,276, ОР 0,76), и сахарный диабет (коэффициент β 0,228, ОР 1,26). В подгруппе пациентов, переживших острый период МИ, достоверными прогностическими факторами 5-летнего риска смерти являются возраст (коэффициент β 0,050, ОР 1,05), инсульт в анамнезе (коэффициент β 0,485, ОР 1,62), сахарный диабет (коэффициент β 0,379, ОР 1,46), мерцательная аритмия (коэффициент β 0,290, ОР 1,34), и инфаркт миокарда в анамнезе (коэффициент β 0,356, ОР 1,43).

Литература

1. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.
2. Рябова, В.С. Отдаленные последствия мозгового инсульта (по материалам регистра) / В.С. Рябова // Журн. невропатол. и психиатр. – 1986. – № 4. – С. 532–536.
3. Суслина, З.А. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин, Н.В. Верещагин. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 352 с.
4. Фоякин, А.В. Роль антитромботической терапии во вторичной профилактике ишемического инсульта у пациентов с сочетанным поражением сосудистых бассейнов / А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина // РМЖ. – 2010. – Т. 18, № 8. – С. 451–454.
5. Эпидемиология мозгового инсульта: Результаты популяционного регистра Гродно. Сообщение I / С.Д. Кулеш [и др.] // Здоровоохранение. – 2009. – № 1. – С. 31–35.
6. Эпидемиология неинфекционных заболеваний / А.М. Вихерт [и др.]; Под ред. А.М. Вихерта, А.В. Чаклина / АМН СССР. – М.: Медицина, 1990. – 272 с.
7. Auckland Stroke Outcomes Study: Part 1: Gender, stroke types, ethnicity, and functional outcomes 5 years poststroke / V.L. Feigin [et al.] // Neurology. – 2010. – Vol. 75. – P. 1597–1607.
8. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study / K. Aho [et al.] // Bull. World Health Organ. – 1980. – Vol. 58. – P. 113–130.
9. Coull, A.J. Underestimation of the early risk of recurrent stroke: evidence of the need for a standard definition / A.J. Coull, P.M. Rothwell // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 1925–1929.
10. O'Donnell, M. Tackling the global burden of stroke: the need for large-scale international studies / M. O'Donnell, S. Yusuf // Lancet Neurol. – 2009. – Vol. 8. – P. 306–307.
11. Factors influencing long-term survival and disability among three-month stroke survivors / J. Woo [et al.] // Neuroepidemiology. – 1992. – Vol. 11. – P. 143–150.
12. Five-year outcome of a stroke cohort in Martinique, French West Indies: Etude Realisee en Martinique et Centre sur l'Incidence des Accidents Vasculaires Cerebraux, Part 2 / N. Chausson [et al.] // Stroke. – 2010. – Vol. 41. – P. 594–599.
13. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study / G.J. Hankey [et al.] // Stroke. – 2000. – Vol. 31. – P. 2080–2086.
14. Incidence and case-fatality of stroke on the east border of the European Union: the Grodno Stroke Study / S.D. Kulesh [et al.] // Stroke. – 2010. – Vol. 41. – P. 2726–2730.
15. Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project / M.S. Dennis [et al.] // Stroke. – 1993. – Vol. 24. – P. 796–800.
16. Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence, and mortality / J.P. Broderick [et al.] // Stroke. – 1992. – Vol. 23. – P. 1250–1256.
17. Schmidt, E.V. Results of the seven-year prospective study of stroke patients / E.V. Schmidt, V.E. Smirnov, V.S. Ryabova // Stroke. – 1988. – Vol. 19. – P. 942–949.

© ШАРЯКОВА Ю.В., 2011

ИЗМЕНЕНИЕ КОГНИТИВНОГО ВЫЗВАННОГО ПОТЕНЦИАЛА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ПЕРВИЧНЫМИ ЦЕФАЛГИЯМИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ

ШАРЯКОВА Ю.В.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра неврологии и нейрохирургии*

Резюме. Головная боль напряжения (ГБН) и мигрень являются самыми распространенными цефалгиями во всем мире. Они сопровождаются не только ухудшением самочувствия и работоспособности, но и психофизиологическими нарушениями, представляющими собой основу для формирования хронической дезадаптации. Метод когнитивных вызванных потенциалов позволяет объективно судить о психофизиологических нарушениях, сопровождающих развитие болевого синдрома. В статье показаны изменения параметров когнитивного вызванного потенциала у пациентов с различными формами первичных цефалгий. Выявлено исходное нарушение процесса направленного внимания у пациентов с сочетанной головной болью (ГБ) и с хронической ГБН. Пациенты с эпизодической ГБН и с мигренью по параметрам волны P300 не отличались от людей без ГБ. Гипобарическая гипокситерапия оказала достоверное положительное влияние на динамику компонентов когнитивного вызванного потенциала в подгруппах пациентов с хронической ГБН и с мигренью. В то же время у больных с сочетанной ГБ значимых изменений показателей P300 после курса лечения выявить не удалось.

Ключевые слова: первичные цефалгии, мигрень, головная боль напряжения, пациенты молодого возраста, гипобарическая гипокситерапия, когнитивный вызванный потенциал P300.

Abstract. Tension-type headache (TTH) and migraine are the most common forms of cephalalgias all over the world. They are accompanied not only by the aggravation of health and reduction of working capacity, but psychophysiologic disorders as well, which are the basis for the development of chronic disadaptation. The method of cognitive event-related potentials can objectively indicate psychophysiologic disorders, accompanying the pain syndrome development. The article shows the changes of cognitive event-related potential parameters in patients with various forms of primary cephalalgias. The initial disturbance of the process of directed attention in patients with combined headache and chronic TTH (CTTH) was revealed. There was no difference in P300 wave parameters in patients with episodic TTH (ETTH) and migraine and people without headache. Hypobaric hypoxic therapy produced reliably positive effect on the components dynamics of cognitive event-related potential in the subgroups of patients with CTTH and migraine. At the same time in patients with combined headache, significant changes of P300 parameters were not revealed after the course of treatment.

Головная боль напряжения (ГБН) и мигрень являются самыми распространенными формами цефалгий во всех попу-

ляциях и значительно снижают качество жизни пациентов, а также имеют огромные социально-экономические последствия для всего общества в целом [1-5]. Согласно градации ВОЗ, головные боли (ГБ) входят в десятку расстройств, наиболее снижающих работоспособность лиц обоих полов, а среди женщин - в первую пятерку [3]. Почти все страдающие

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра неврологии и нейрохирургии, тел. 8 (0212) 22-39-95, e-mail: sharyakova@yandex.ru – Шарякова Ю.В.

мигренью и 60% пациентов с ГБН отмечают снижение трудоспособности и социальной активности [2]. Количество дней нетрудоспособности, обусловленных головными болями, оказывается выше, чем при многих других, более опасных заболеваниях нервной системы [6]. Однако, помимо ухудшения самочувствия и ограничения трудоспособности, существует проблема стойкого изменения когнитивных и других психофизиологических функций, которые не находят достаточного полного отражения в субъективных ощущениях, изменениях неврологического статуса и данных стандартных объективных обследований.

Согласно мировой статистике, ГБН в течение однолетнего периода представлена у 38-42% взрослого населения [3, 5], хотя в некоторых странах данный показатель может достигать 60% [2]. Приступы мигрени в течение года возникают у 10-15% взрослого населения Европы и Америки, в Африке – у 2,9-7,2%, в Японии – у 8,4% [2].

Несмотря на значительную распространенность головных болей [2,3,4,5], как общество в целом, так и большинство медицинских работников, воспринимают ГБ как незначительную или тривиальную жалобу. В результате этого физический, эмоциональный, социальный и экономический вред от ГБ изучен хуже и в значительной степени недооценен в сравнении с другими, менее распространенными неврологическими расстройствами [2].

Цефалгии часто сопровождаются изменениями нейрофизиологических процессов, которые взаимосвязаны с нарушениями вегетативной сферы, психоэмоционального фона, в результате чего возникают проблемы в межличностном взаимодействии, снижение работоспособности и социальной активности пациентов [7,8]. Все это является базой для формирования хронически протекающих процессов дезадаптации.

Согласно рекомендациям Европейской Федерации по изучению головной боли, сбор жалоб и анамнеза является ключевым методом в диагностике первичных ГБ, так как каких-либо других значимых диагностических тестов не существует [9]. Объективизация

имеющегося болевого синдрома у пациентов с ГБ сопровождается определенными трудностями из-за субъективного характера ощущений. Однако наиболее адекватным методом, позволяющим объективно судить о негативных психофизиологических процессах, сопровождающих развитие болевого синдрома, является метод когнитивных вызванных потенциалов (Р300). Анализ волны Р300 позволяет увидеть закономерности нарушений, лежащих в основе формирования дезадаптации. Данная методика уже хорошо зарекомендовала себя при изучении сосудистой патологии головного мозга, вторичных головных болей [10-12]. Кроме того, у подростков, страдающих ГБН, также были показаны негативные изменения Р300, свидетельствующие о снижении скорости обработки информации и повышенной отвлекаемости пациентов [7, 8]. Скорость когнитивных процессов и объем оперативной памяти влияют на эффективность обучения, что особенно актуально в условиях интенсивных умственных нагрузок. Следовательно, наличие головных болей у студентов может отрицательно сказываться на учебном процессе, снижая эффективность обучения и способность к запоминанию новой информации.

Целью нашего исследования являлось изучение психофизиологических нарушений у пациентов молодого возраста, студентов медицинского университета, страдающих первичными головными болями, такими, как мигрень и ГБН, и влияние на данные процессы гипобарической гипокситерапии.

Методы

Было обследовано 124 пациента основной группы в возрасте от 18 до 30 лет, 113 женщин и 11 мужчин (91,1 и 8,9% соответственно), страдающих первичными головными болями, такими, как мигрень и головная боль напряжения. Диагноз исследуемых форм цефалгии устанавливался с учетом критериев, предложенных Международным Обществом по изучению головной боли [13]. Все пациенты были разделены на 4 подгруппы: 1 – с частой эпизодической головной болью напряжения (ЭГБН) – 36 человек (29,0% об-

следованных); 2 – с хронической головной болью напряжения (ХГБН) - 38 человек (30,7%); 3 – с мигренью - 28 человек (22,6%); 4 – с сочетанием головной боли напряжения и мигрени независимо от формы (сочетанная ГБ) - 22 человека (17,7%). Контролем явились 28 человек, не страдающих головными болями, сопоставимые по полу и возрасту ($p > 0,05$) с пациентами основной группы.

Всем пациентам основной и контрольной групп производилась запись электроэнцефалограммы (ЭЭГ) по стандартной методике с применением международной системы отведений «10-20» с расположением референтных электродов на мочках ушей ипсилатерально (A1 и A2), заземляющим электродом Fpz [14, 15]. Применяемая частотная полоса - от 0,5 до 35 Гц, переходное сопротивление электродов – не выше 10 кОм. Регистрация когнитивного вызванного потенциала (P300) основана на подаче серии бинауральных слуховых стимулов с периодом между ними 1с, длительностью 50 мс и интенсивностью 80 дБ. В данной серии в ситуации случайно возникающего события («odd-ball paradigm») среди основной массы незначимых стимулов (70-80%) с частотой тона 1000 Гц подавались более редкие значимые (20-30%) с частотой тона 2000 Гц [14]. При этом испытуемый предварительно получает инструкцию реагировать на появление каждого распознанного значимого стимула нажатием на кнопку. Применяемая эпоха анализа равна 700 мс, число усреднений - 100. Усреднения производятся раздельно для значимых и незначимых стимулов.

Так как P300 имеет широкую топографию распределения по поверхности головы с преобладанием в лобно-центральной области, реже – в теменно-центральных отделах [14], мы оценивали его в лобных (F3A1 и F4A2), центральных (C3A1 и C4A2) и теменных (P3A1 и P4A2) отведениях. Для анализа использовались следующие компоненты когнитивного вызванного потенциала: латентность N2 в мс, латентность P3(300) в мс и амплитуда P3 (измерялась как межпиковая амплитуда N2/P3 [14]) в мкВ, а также межпиковая латентность N2-P3 (мс).

Гипобарическая гипокситерапия была проведена 44 пациентам основной группы (11 – с мигренью, 22 – с ХГБН и 11 – с сочетанием мигрени и ГБН). Курс состоял из 20 процедур, каждая продолжительностью не менее 60 минут «на рабочей высоте». После проведения курса лечения через 1 месяц повторно оценивались компоненты когнитивного вызванного потенциала.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ «Excel 2007», «STATISTICA 7.0» для биологических исследований. При анализе вида распределения признаков с использованием критерия Шапиро-Уилкса оказалось, что оно отличается от нормального, вследствие чего данные представлялись в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха с описанием значения 25-го и 75-го процентилей. При сравнении групп применялся критерий Манна-Уитни (U-критерий) для двух независимых выборок и критерий Уилкоксона для двух зависимых. При сравнении трех и более независимых групп использовался критерий Крускала-Уоллиса с последующим расчетом критерия Данна, а также критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони во избежание проблемы множественных сравнений. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$, за исключением случаев применения поправки Бонферрони, когда значимыми принимались различия при $p < 0,0125$ либо $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

Основные параметры когнитивного вызванного потенциала у людей без головных болей представлены в таблице 1.

У пациентов контрольной группы, не страдающих головными болями, четко выявлялся компонент P3 с латентностью в районе 317 мс, наиболее выраженный в лобных и центральных отведениях, что соответствует литературным данным [14].

Компонент N2 когнитивного вызванного потенциала связывают с опознанием стимула в височной области, одновременно подключением ассоциативных теменных долей и

Таблица 1

Компоненты P300 в группе контроля

	Отв. F4	Отв. F3	Отв. C4	Отв. C3	Отв. P4	Отв. P3
Лат. N2	235 (218; 245)	237,5 (218; 251)	229 (218; 245)	227,5 (215; 245)	227,5 (207,5; 242,5)	226 (212,5; 248)
Лат. P3	317,5 (308; 330)	322 (311; 332,5)	316 (305; 335)	317,5 (302,5; 332,5)	317,5 (300; 335,5)	317,5 (302,5; 332,5)
Ампл. P3	22 (15,5; 26,5)	20,5 (13; 24)	22 (13,5; 26)	21,5 (12; 24)	17 (11,5; 22)	16,5 (10,5; 21)
Лат. N2-P3	83,5 (66; 97)	85 (67; 101)	85 (77,5; 106)	83 (70; 110,5)	88,5 (71; 105)	90 (67; 113)

его дифференцировкой, P3 – с участием лобных долей, принятием решения и запоминанием, т.е. сохранением новой информации в оперативной памяти, а межпиковый интервал N2-P3 отражает обработку поступившей информации [14]. Латентность P300 указывает на скорость когнитивных процессов, а амплитуда является мерой направленности внимания [16]. Так, удлинение латентности и снижение амплитуды P300 свидетельствуют о том, что страдает оперативная память и процесс направленного внимания. Также существуют данные, что крутизна волны P3 связана с объемом оперативной памяти испытуемого [14].

Характеристики P300 у пациентов с ГБ представлены в таблицах 2-5.

Параметры латентности N2, P3 и межпиковой латентности N2-P3 до лечения ни в одной подгруппе достоверно не отличались от контрольных. Это свидетельствует об отсутствии грубых нарушений процессов опознания и дифференцировки нужного стимула, а также скорости когнитивных процессов и объема оперативной памяти пациентов с различными типами первичной головной боли относительно людей того же возраста, не стра-

дающих цефалгиями. Однако амплитуда P3 достоверно ($p < 0,05$) ниже у пациентов с сочетанной ГБ по сравнению с контрольной группой во всех отведениях, а у пациентов с ХГБН - в лобных и центральных. В теменных отведениях в группе ХГБН этот показатель также ниже контрольного, однако, статистической достоверности достигнуто не было. Такое снижение амплитуды может говорить о том, что в данных подгруппах пациентов страдает процесс направленного внимания при сохранности остальных когнитивных процессов.

Достоверные отличия были выявлены также между группами пациентов с ЭГБН и с сочетанной ГБ. В последней амплитуда волны P300 оказалась ниже во всех отведениях, латентность N2 - больше в лобных и центральных отведениях, а межпиковая латентность N2-P3 в отведении C3 – короче. Таким образом, у пациентов с сочетанием мигрени и ГБН можно говорить о нарушении процесса направленного внимания и более низкой скорости опознания и дифференцировки значимого стимула по сравнению с пациентами с ЭГБН. В подгруппе с ХГБН в отведении C4

Таблица 2

Компоненты Р300 в группе с ЭГБН

	Отв. F4	Отв. F3	Отв. C4	Отв. C3	Отв. P4	Отв. P3
Лат. N2	226 (205; 235) ⁴	218 (207,5; 237,5) ⁴	215 (205; 235) ⁴	212,5 (202; 232) ⁴	218 (205; 232)	215 (199; 235)
Лат. P3	319 (302,5; 338)	325 (308; 335)	319 (302,5; 332,5)	325 (302,5; 335)	317,5 (295; 335)	325 (300; 338)
Ампл. P3	18 (11; 22) ⁴	15,5 (11,5; 22) ⁴	19 (13; 25) ^{2,4}	17 (12; 24) ⁴	15 (11; 21) ⁴	14 (11; 18) ⁴
Лат. N2-P3	99,5 (79; 117)	99,5 (87; 117,5)	101 (82,5; 114,5)	106,5 (85; 117,5) ⁴	96 (80; 117,5)	102,5 (84; 115)

Примечание: ² – статистически значимые различия с группой ХГБН до лечения ($p < 0,05$);
⁴ – статистически значимые различия с группой сочетанной ГБ до лечения ($p < 0,05$).

Таблица 3

Компоненты Р300 в группе с ХГБН до и после курса гипобаротерапии

		F4	F3	C4	C3	P4	P3
Латентность N2	до	226 (215; 240)	226 (215; 240)	221 (210; 240)	221 (210; 240)	221 (210; 229)	221 (210; 235)
	после	205 (196; 229) ^к	215 (196; 229) ^к	199 (191; 215) ^к	210 (196; 226) ^{к*}	199 (191; 221)	205 (191; 229)
Латентность P3	до	316 (305; 330)	319 (305; 335)	319 (305; 335)	325 (311; 335)	319 (305; 341)	316 (305; 346)
	после	305 (286; 305) ^к	305 (286; 311) ^к	300 (281; 305) ^{к,4}	300 (275; 311) ^к	289 (270; 311) ^к	295 (275; 311) ^к
Ампл. P3	до	12 (8; 18) ^к	12 (9; 18) ^к	11 (7; 20) ^{к,1}	12 (8; 18) ^к	11 (8; 17)	11 (7; 18)
	после	15 (13; 17)	15 (12; 17)	14 (10; 17)	14 (11; 16)	13 (10; 16)	14 (11; 15)
Латентность N2-P3	до	90 (70; 104)	90 (71; 106)	95 (74; 106)	95 (76; 104)	96 (81; 111)	98 (81; 115)
	после	90 (71; 109)	90 (76; 109)	85 (69; 110)	79 (65; 104)	82 (68; 101)	84 (63; 104)

Примечание: ^к - статистически значимые различия с контрольной группой ($p < 0,05$), ^{к*} - статистически значимые различия с контрольной группой при применении поправки Бонферрони ($p < 0,0125$);
¹ – статистически значимые различия с группой ЭГБН ($p < 0,05$); ⁴ – статистически значимые различия с группой сочетанной ГБ ($p < 0,05$).

Таблица 4

Компоненты Р300 в группе с мигренью до и после курса гипобаротерапии

		Отв. F4	Отв. F3	Отв. C4	Отв. C3	Отв. P4	Отв. P3
Латентность N2	до	221 (207,5;245,5)	221 (212,5;245,5)	215 (205; 240) ⁴	221 (205; 237,5)	221 (202; 234,5)	221 (198; 229)
	после	215 (205; 229)	215 (191; 229)	210 (196; 226)	215 (196; 226)	215 (205; 221)	215 (205; 226)
Латентность P3	до	317,5 (305; 327,5)	311 (305; 322)	313,5 (305; 325)	311 (305; 322)	311 (305; 325)	311 (305; 322)
	после	311 (300; 311)	311 (300; 311)	305 (289; 311)	300 (289; 305)	295 (270; 305)	295 (270;305) ^к
Ампл. P3	до	15 (13; 16,5)	16 (11; 17)	14,5 (11; 17,5)	14 (10; 17)	11,5 (9,5; 15)	12 (9; 15,5)
	после	16 (13; 17)	17 (10; 21)	15 (7; 18)	14 (8; 19)	12 (10; 16)	12 (10;17)
Латентность N2-P3	до	96,5 (82; 104)	91,5 (72; 104)	100,5 (85; 109)	96 (84,5; 105)	97 (82; 112)	94,5 (77,5;110)
	после	90 (71; 96)	87 (71; 106)	90 (55; 106)	85 (55; 101)	85 (60; 98)	74 (60; 98)

Примечание: ^к-статистически значимые различия с контрольной группой ($p<0,05$); ⁴ – статистически значимые различия с группой сочетанной ГБ ($p<0,05$).

Таблица 5

Компоненты Р300 в группе с сочетанной ГБ до и после курса гипобаротерапии

		Отв. F4	Отв. F3	Отв. C4	Отв. C3	Отв. P4	Отв. P3
Латентность N2	до	248 (229; 265) ¹	248 (229; 265) ¹	242,5 (226; 259) ^{1,3}	242,5 (226; 259) ¹	234,5 (226; 259)	237 (221; 270)
	после	229 (191; 281)	229 (191; 275)	226 (191; 286)	229 (191; 275)	226 (191; 281)	229 (191; 281)
Латентность P3	до	325 (319; 346)	332,5 (319; 346)	325 (311; 346)	325 (305; 346)	327,5 (305; 346)	327,5 (305; 341)
	после	319 (289; 341)	319 (289; 330)	319 (286; 341) ²	319 (295; 330)	319 (295; 341)	319 (295; 341)
Ампл. P3	до	11 (7; 15) ^{к,1}	10 (8; 15) ^{к,1}	10,5 (8; 16) ^{к,1}	9 (6; 15) ^{к,1}	9 (7; 13) ^{к,1}	8,5 (7; 11) ^{к,1}
	после	12 (8; 18) ^к	11 (7; 17) ^к	12 (6; 16) ^к	9 (6; 16) ^к	10 (7; 14) ^к	11 (7; 15)
Латентность N2-P3	до	84,5 (63; 100)	87 (74; 98)	90 (71; 99)	88,5 (71; 96) ¹	87,5 (65; 104)	82 (60; 101)
	после	85 (57; 114)	84 (57; 109)	82 (52; 109)	84 (60; 109)	82 (60; 95)	84 (60; 95)

Примечание: ^к-статистически значимые различия с контрольной группой ($p<0,05$); ¹ – статистически значимые различия с группой ЭГБН ($p<0,05$); ² – статистически значимые различия с группой ХГБН ($p<0,05$); ³ – статистически значимые различия с группой мигрени ($p<0,05$).

была выявлена достоверно более низкая амплитуда P3 по сравнению с подгруппой с ЭГБН. Также статистически значимо отличалась латентность компонента N2 в группах с мигренью и с сочетанной ГБ в отведении С4, причем у пациентов с мигренью она была меньше.

Данные по компонентам P300, полученные при обследовании пациентов основной группы после курса гипобаротерапии, представлены в таблицах 3-5. В качестве примера произошедших изменений на рисунках 1 и 2 показана динамика латентности и амплитуды компонента P3 в отведении С3А1 до и после лечения.

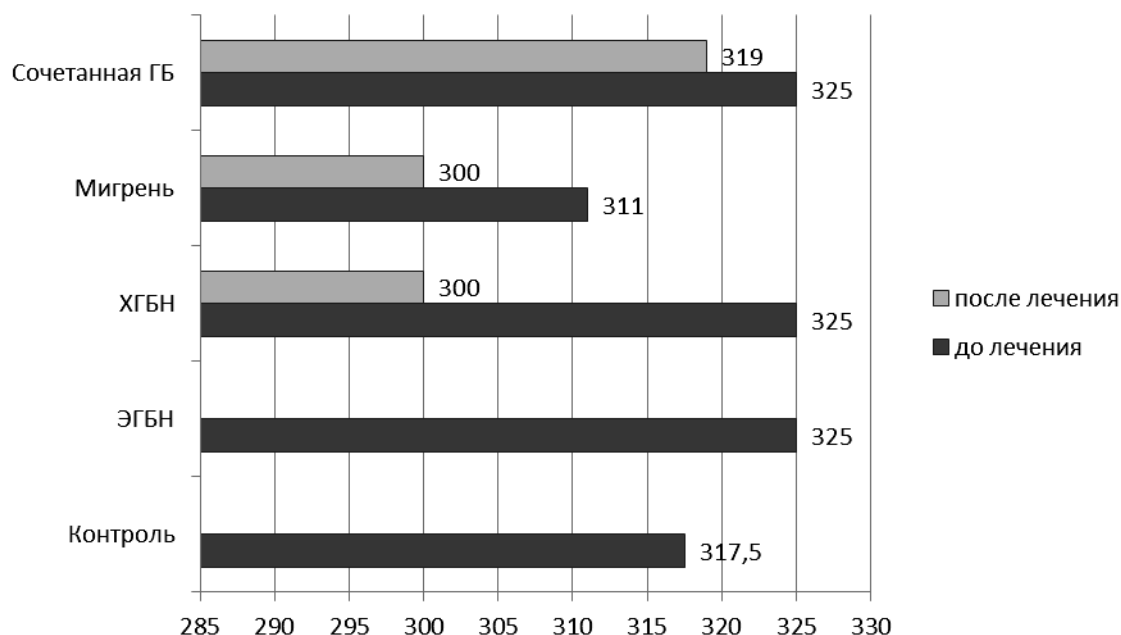


Рис. 1. Латентность (мс) компонента P3 когнитивного вызванного потенциала в отведении С3А1 в основной и контрольной группах до и после курса гипобаротерапии.

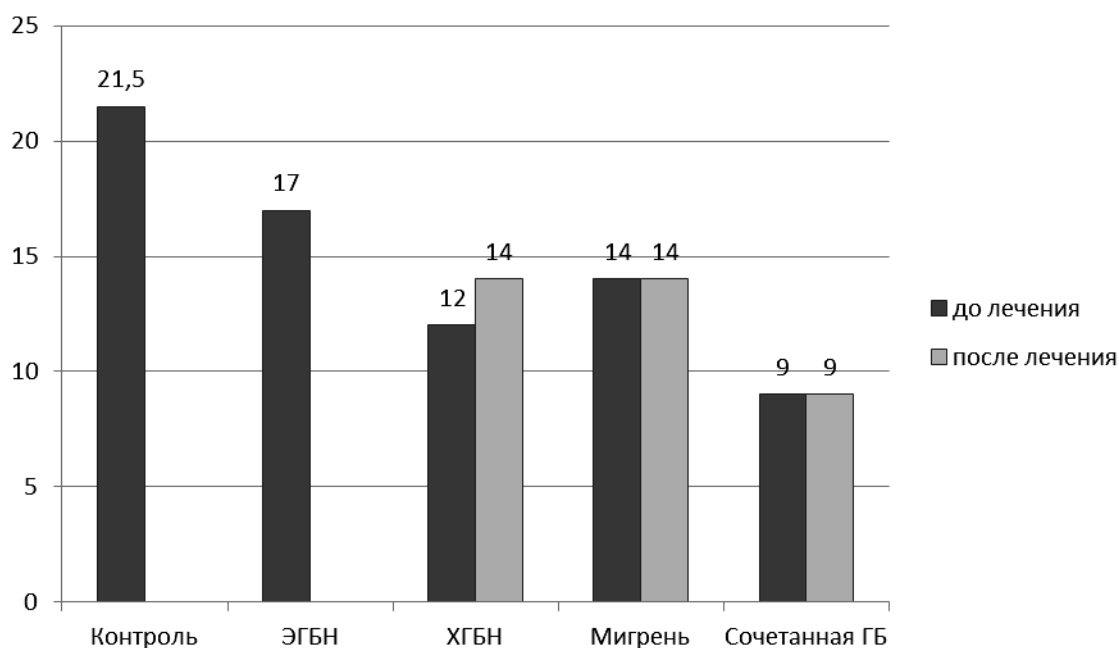


Рис. 2. Амплитуда (мкВ) компонента P3 когнитивного вызванного потенциала в отведении С3А1 в основной и контрольной группах до и после курса гипобаротерапии.

После гипобаротерапии в группе ХГБН произошло достоверное укорочение латентности N2 в лобных и центральных отведениях по сравнению с контрольной группой. В теменных отведениях обнаружилась аналогичная тенденция, однако укорочение не оказалось статистически значимым. У пациентов с мигренью также произошло укорочение латентности N2 ($p > 0,05$).

У пациентов с ХГБН произошло статистически значимое уменьшение латентности компонента P3 по сравнению с контрольной группой во всех отведениях, а также нормализация амплитуды P3 в лобных и центральных отведениях (рис. 3). В группе же с мигренью латентность P3 хоть и имела тенденцию к снижению во всех отведениях, однако достоверного уровня оно не достигло, кроме отведения P3A1 ($p < 0,05$). Амплитуда P3 у пациентов с сочетанной ГБ, прошедших курс лечения, достоверно ниже контрольных показателей (кроме отведения P3A1, где отличия недостоверны).

Латентность N2-P3 во всех подгруппах после курса гипобаротерапии не отличается от контрольной группы, что, вероятно, сви-

детельствует об отсутствии существенных различий в процессе обработки поступившей информации.

Таким образом, проведенное лечение способствует перестройке психофизиологических процессов, которые по данным изменения параметров волны P300 свидетельствуют об ускорении процессов опознания и дифференцировки значимого стимула, увеличении скорости когнитивных процессов, а также нормализации процесса направленного внимания в группе пациентов с ХГБН по сравнению с контрольной группой.

При анализе динамики компонентов P300 у пациентов с различными типами ГБ под воздействием гипобарической гипокситерапии оказалось, что в подгруппе с ХГБН достоверно ($p < 0,05$) уменьшилась латентность компонента N2 во всех отведениях, кроме P3A1, где достоверного уровня достигнуто не было, а также компонента P3 во всех отведениях ($p < 0,05$). Амплитуда P3 и межпиковая латентность N2-P3 достоверно не изменились (кроме отведения P3A1, где амплитуда P300 увеличилась статистически значимо, $p < 0,05$), хотя неко-

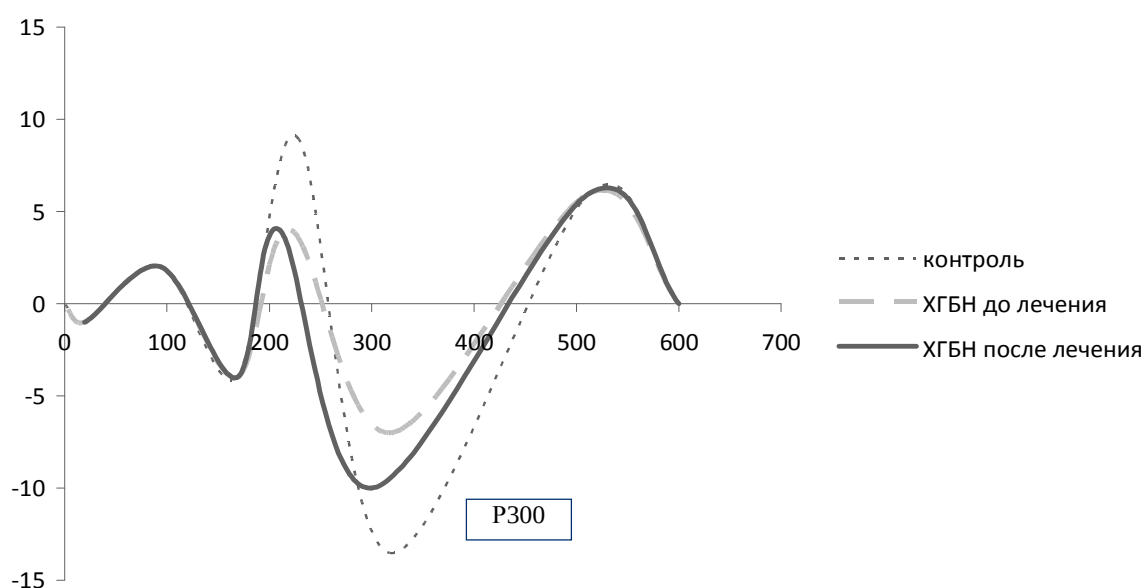


Рис. 3. Динамика когнитивного вызванного потенциала у пациентов с ХГБН в отведении С3А1 под воздействием гипобаротерапии.

торое улучшение данных показателей все же наблюдалось.

В группе пациентов с мигренью на фоне незначительного, статистически незначимого укорочения латентности N2, наблюдается достоверное ($p < 0,05$) укорочение латентности компонента P3 в теменных отведениях и отведении С3, а также тенденция к снижению латентности в отведении С4, хотя статистически значимого уровня оно не достигло ($p = 0,059$). В лобных отведениях этот показатель не изменился. Не было получено достоверности в данной подгруппе и при изучении динамики амплитуды P3 и межпиковой латентности N2-P3.

В подгруппе с сочетанной головной болью после проведенного лечения наблюдалась общая динамика к улучшению показателей когнитивного вызванного потенциала, хотя статистически значимых изменений выявлено не было.

Заключение

Исходно пациенты с ЭГБН и мигренью по характеристикам волны P300 не отличаются от контрольной группы.

У пациентов с сочетанием ГБН и мигрени, а также больных с ХГБН процессы опознания и дифференцировки происходят, оперативная память не нарушена, однако страдает процесс направленного внимания по сравнению с людьми того же возраста, не страдающими цефалгиями. Кроме того, у пациентов с сочетанной ГБ более низкая и скорость опознания и дифференцировки значимого стимула и ухудшен процесс направленного внимания по сравнению с пациентами с ЭГБН.

У пациентов, страдающих ХГБН, под воздействием гипобарической гипокситерапии наблюдается ускорение процессов опознания и дифференцировки, увеличение скорости когнитивных процессов, а также нормализация процесса направленного внимания по сравнению с практически здоровыми людьми того же возраста.

Несмотря на общий положительный эффект гипобарической гипокситерапии у пациентов с мигренью и с сочетанием мигрени с

ГБН, значимых изменений показателей P300 по сравнению со здоровыми людьми выявить не удалось, что может свидетельствовать о недостаточной информативности P300 в данных группах больных. Способность к направленному вниманию в подгруппе с сочетанной ГБ остается достоверно сниженной по сравнению с пациентами без головных болей.

Наибольшее влияние на динамику психофизиологических процессов гипобарическая гипокситерапия оказала у пациентов с ХГБН, что проявилось в изменениях компонентов когнитивного вызванного потенциала. Так, достоверно снизились латентности N2 (кроме отведения P3A1) и P3, свидетельствующие об улучшении процессов опознания, дифференцировки и скорости когнитивных процессов в результате проведенного лечения.

Представляет интерес тот факт, что после курса гипобаротерапии по сравнению с исходными показателями у пациентов с ХГБН латентность P3 улучшилась во всех отведениях, в то же время у пациентов с мигренью такие изменения были обнаружены только в теменных и в меньшей степени центральных отведениях. Возможно, это объясняется неоднородностью психофизиологических механизмов данных форм первичных цефалгий или более устойчивым характером психофизиологических нарушений у пациентов с мигренью.

Литература

1. Качество жизни больных с различными головными болями / В.А. Воеводин [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 12. – С. 39-41.
2. Headache Disorders and Public Health. Education and Management Implications / K. El Boroossy [et al.]; WHO. – Geneva, 2000. – 11 p.
3. Jensen, R.M. Epidemiology and comorbidity of headaches / R.M. Jensen, L.J. Stovner // Lancet Neurol. – 2008. – №7. – P. 354-361.
4. Lifting the burden: the global campaign against headache / T.J. Steiner [et al.] // The Lancet Neurology. – 2004. – Vol. 3. – P. 204-205.
5. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide / L.J. Stovner [et al.] // Cephalalgia. – 2007. – Vol.27. – P.193-210.
6. Яхно, Н.Н. Головная боль / Н.Н. Яхно // Болезни нервной системы: учеб. пособие / Н.Н. Яхно [и др.]; под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р.Штульмана. – М., 2001.

- Гл.20. – С. 240-278.
7. Рачин, А.П. Клинико-психологические и электрофизиологические сопоставления при головной боли напряжения у подростков / А.П. Рачин, А.В. Сергеев // Тезисы Третьего Российского Конгресса по патофизиологии, Москва, 9-12 ноября 2004 / Московск. мед. академия им. И.М. Сеченова – Москва, 2004. – С. 34-35.
 8. Рачин, А.П.. Зависимость параметров когнитивных вызванных потенциалов (методика Р300) от интенсивности головной боли напряжения у подростков / А.П. Рачин, А.В. Сергеев, Я.Б. Юдельсон // Вестник новых информационных технологий. – 2005. – Т. XII. – №1. – С. 33-35.
 9. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике. Практическое руководство для врачей / Т. Дж. Стайнер [и др.]; пер. Ю.Э.Азимовой, В.В. Осиповой; под ред. В.В.Осиповой, Т.Г.Вознесенской, Г.Р. Табеевой. – М., 2010. – 37 с.
 10. Маремкулов, А.Р. Р300-характеристика когнитивных нарушений при ишемическом инсульте / А.Р. Маремкулов, О.С. Соболева, Л.И. Олефир // Вестник муниципального здравоохранения [Электронный ресурс]. – 2010. – Режим доступа: <http://vestnik.kmlido.ru/aut/116/>. – Дата доступа: 20.08.2011.
 11. Гарин, Д.П. Изменения акустических когнитивных вызванных потенциалов (Р300) при хронической ишемии мозга / Д.П. Гарин, И.Е. Повереннова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – №2 (20). – С. 86-90.
 12. Якупов, Э.З. Особенности вызванных потенциалов мозга при вторичных головных болях / Э.З. Якупов, Е.А. Кузнецова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. – №1. – С. 73-77.
 13. The International Classification Of Headache Disorders, 2nd Edition // Cephalalgia. – 2004. – Vol.24. – Suppl.1.
 14. Гнездицкий, В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике/ В.В. Гнездицкий. – М.: МЕД-пресс-информ, 2003. – 264 с.
 15. Зенков, Л.Р. Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии /Л.Р. Зенков. - М.: МЕД-пресс-информ, 2004. – 368 с.
 16. Effects of aerobic exercise and gender on visual and auditory P300, reaction time, and accuracy / Y. Yagi [et al.] // Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol. -1999. - Vol. 80 (5). - P. 402-408.

Поступила 17.07.2011 г.
Принята в печать 02.09.2011 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011

БЕТА-ЛАКТАМАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИКВОРА – ОДНА ИЗ ПРИЧИН НЕЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦНС

ЖИЛЬЦОВ И.В.*, ВЕРЕМЕЙ И.С.*, СЕМЕНОВ В.М.*, ЗЕНЬКОВА С.К.*, ВАСИЛЬЕВА М.А.**

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

Резюме. Нами разработана тест-система «БиоЛактам», позволяющая регистрировать уровень бета-лактамазной активности в биологических субстратах. В настоящем исследовании мы оценили принципиальную возможность определения бета-лактамазной активности спинномозговой жидкости (СМЖ) при помощи тест-системы «БиоЛактам», а также выполнили анализ клинической значимости данного параметра. В результате было установлено, что разработанная нами тест-система может успешно использоваться для качественной и количественной оценки бета-лактамазной активности СМЖ. Показано, что до 97,6% проб ликвора обладает бета-лактамазной активностью, отличной от нуля. Наивысший уровень бета-лактамазной активности СМЖ отмечается у пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями, что можно объяснить существенным возрастанием концентрации ЧСА в ликворе. Данный факт позволяет использовать оценку бета-лактамазной активности СМЖ как дополнительный диагностический тест для выявления субарахноидальных кровоизлияний. Наиболее низкий уровень бета-лактамазной активности СМЖ был выявлен у пациентов без заболеваний ЦНС, в то время как у больных вирусными и бактериальными менингитами средние уровни бета-лактамазной активности ликвора оказались сравнимы и значимо не различались. В конечном итоге, относительно высокая (более 20%) бета-лактамазная активность СМЖ достоверно увеличивает вероятность неудачи стартовой эмпирической антибактериальной терапии, проводимой пациентам с бактериальными менингитами, в 1,8-2,3 раза.

Ключевые слова: тест-система «БиоЛактам», бета-лактамазная активность, спинномозговая жидкость, антибактериальная терапия.

Abstract. We have designed the test system «BioLactam» which is capable of registering the level of beta-lactamase activity in biological substrates. In the present study we have evaluated the fundamental possibility of determining beta-lactamase activity of cerebrospinal fluid (CSF) using the test system «BioLactam», and also made an analysis of clinical significance of this parameter. As a result it has been revealed that our test system may be successfully used for qualitative and quantitative evaluation of beta-lactamase activity in CSF. We have demonstrated that up to 97,6% of CSF samples possess beta-lactamase activity which exceeds zero. The highest level of CSF beta-lactamase activity was detected in patients with subarachnoid hemorrhage that may be explained by significant increase of human serum albumin concentration in CSF. This fact makes it possible to use the evaluation of CSF beta-lactamase activity as an additional test for diagnosing subarachnoid hemorrhages. The lowest level of beta-lactamase activity of CSF was revealed in patients without CNS diseases, whereas the mean levels of CSF beta-lactamase activity in patients with viral and bacterial meningitis were comparable and had no reliable differences. Finally, relatively high (above 20%) level of CSF beta-lactamase activity 1,8-2,3 times increases the probability of failure of starting empirical antibacterial treatment given to the patients with bacterial CNS lesions, and this increase is statistically significant.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра инфекционных болезней, тел. 8 (0212) 24-33-46 – Жильцов И.В.

Бета-лактамы – семейство антибиотиков, включающее более 6 структурных разновидностей, каждая из которых содержит 2-ацетидиноновое кольцо. Они проявили необычайно высокую активность против широкого спектра бактериальных патогенов, обладая при этом низкой (если не нулевой) токсичностью для клеток млекопитающих. Принято считать, что антибиотики бета-лактамной группы – самые удачные антибактериальные препараты с начала эры антибиотиков [1]. Устойчивость бактерий к бета-лактамам антибиотикам и ингибиторам бета-лактамаз – непрерывно растущая проблема. За последние 60 лет частота и уровень устойчивости бактерий к данному классу антибиотиков неуклонно возрастали, вплоть до настоящего момента, когда многие полагают, что бета-лактамы вскоре окажутся неспособными бороться с тяжелыми бактериальными инфекциями [2]. Считается, что основным механизмом возрастающей резистентности бактерий к данному классу антибактериальных препаратов является врожденная либо приобретенная способность продуцировать бета-лактамазы – ферменты, способные гидролизовать эндоциклическую пептидную связь в бета-лактамах антибиотиках [3-5]. Выявление факта продукции бета-лактамаз болезнетворными бактериями и оценка их способности гидролизовать ключевые антибиотики бета-лактамного ряда лежит в основе способа коррекции антибактериальной терапии, широко применяемого в практике работы соматических и инфекционных стационаров. Для этого обычно используют диско-диффузионный метод либо (гораздо реже) метод Е-тестов либо серийных разведений в агаре [6]. Тем не менее, перечисленные методы бактериологического анализа имеют, наряду с достоинствами, и серьезные недостатки. Так, считающийся наиболее точным и обладающий наилучшей воспроизводимостью метод серийных разведений в агаре отличается высокой стоимостью, значительной сложностью проведения, большим расходом реагентов и лабораторной посуды, строгими требованиями к качеству питательных сред и соблюдению рекомендованных способов их

приготовления, а также значительной продолжительностью собственно анализа. Метод Е-тестов прост в исполнении, но наборы реагентов для него чрезвычайно дороги. В свою очередь, диско-диффузионный метод позволяет получить удовлетворительную воспроизводимость результатов только при условии соблюдения достаточно строгих рекомендованных условий тестирования и приготовления расходных материалов [7, 8], что на практике приводит к существенным различиям в результатах данного анализа, получаемых на идентичном материале в разных лабораториях. Более того, постоянно встает вопрос о сопоставимости данных, полученных с использованием разных методов анализа антибиотикоустойчивости. Важным является и то, что отнюдь не всегда сотрудникам бактериологических лабораторий удается выделить из биологического материала чистую культуру возбудителя заболевания, даже при наличии типичной клинической картины и четкого эпидемиологического анамнеза; без чистой же культуры нельзя выполнить ни один из вышеперечисленных методов анализа.

С целью упрощения, ускорения и удешевления процедуры анализа устойчивости микроорганизмов к бета-лактамам антибиотикам, а также унификации получаемых результатов нами разработана тест-система «БиоЛактам». Указанная тест-система позволяет количественно оценивать уровень «суммарной» бета-лактамазной активности в биологических жидкостях (сыворотке крови, спинномозговой жидкости, моче, слюне), а также в биологических субстратах, из которых можно приготовить прозрачный фильтрат (в частности, в мокроте), независимо от факта выделения чистой культуры возбудителя заболевания из данного биологического материала.

Соответственно, целью настоящего исследования была оценка принципиальной возможности определения бета-лактамазной активности спинномозговой жидкости (СМЖ) при помощи тест-системы «БиоЛактам», а также анализ клинической значимости данного параметра.

Методы

Пробы спинномозговой жидкости (ликвора) забирались при проведении диагностических люмбальных пункций у больных с вирусными и бактериальными менингитами, госпитализированных в Витебскую областную клиническую инфекционную больницу (ВО-КИБ) в 2006-2009 гг. Всего было собрано 40 проб ликвора больных бактериальными менингитами и 65 проб ликвора больных вирусными менингитами. Кроме того, в исследование вошли 53 пробы ликвора, полученных у лиц без нейроинфекций в процессе комплексной диагностики, и 24 пробы ликвора пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями различной давности и степени тяжести (сбор данных образцов производился на базе нейрохирургического отделения Витебской областной клинической больницы (ВОКБ) с января по май 2010 г.). Средний возраст больных, вошедших в исследуемую выборку, составил 22,8 лет (95% ДИ: 20,1...25,6); среди них насчитывалось 100 мужчин (63,3%) и 58 женщин (36,7%).

Все пробы СМЖ сохранялись при -20°C , а непосредственно перед исследованием – одномоментно размораживались.

В основе функционирования тест-системы «БиоЛактам» лежит хроматографическая методика, базирующаяся на изменении окраски синтетического антибиотика цефалоспоринового ряда нитроцефина при распаде его бета-лактамной связи. При этом происходит батохромный сдвиг в хромофорной системе молекулы, и окраска реакционной смеси меняется с желтой на красно-оранжевую. Максимум поглощения продукта реакции меняется с 390 нм на 486 нм, что и делает возможным спектрофотометрическую детекцию. Показано, что нитроцефин разрушается всеми известными бета-лактамазами [9]. Для экспериментов мы использовали химически чистый нитроцефин производства Calbiochem (кат. № 484400). Бета-лактамазная активность оценивалась в % распада стандартного количества нитроцефина, вносимого в каждую пробу.

Статистический анализ результатов исследования производился при помощи аналитических пакетов Statistica 8.0 и SPSS 19.

В качестве показателей центральной тенденции значений изучаемых признаков использовали среднее арифметическое (М) и/или медиану (Ме) с указанием 95% доверительного интервала. При необходимости охарактеризовать разброс значений какого-либо признака указывали его минимальное и максимальное значения, а также первый и третий квартили. Уровень достоверности нулевой гипотезы (p) для принятия решения о значимости полученных результатов во всех тестах был принят равным или менее 0,05. Для выявления корреляционных взаимосвязей мы использовали метод ранговых корреляций Спирмена, для подтверждения достоверности различий изучаемых признаков в независимых выборках – U-тест Манна-Уитни или медианный тест (при попарном сравнении переменных) либо дисперсионный анализ Краскела-Уоллеса (при одновременном сравнении переменных в 3 и более выборках).

Оценка эффективности диагностических методик определялась при помощи ROC-анализа с построением ROC-кривых и расчетом «отсечных» значений бета-лактамазной активности, соответствующих оптимальному сочетанию чувствительности и специфичности метода. Для данных вычислений мы использовали программу MedCalc 10.2.

Результаты и обсуждение

Средний уровень выявленной нами бета-лактамазной активности СМЖ составил 15,9% (95% ДИ: 13,3...18,4), медиана уровня активности – 9,2% (95% ДИ: 7,8...10,9). Минимальный выявленный уровень активности был равен 0, максимальный – 97,8%.

Были вычислены показатели центральной тенденции бета-лактамазной активности СМЖ в подгруппах больных, вошедших в исследуемую выборку: в подгруппе бактериальных менингитов – $M=19,4$ (95% ДИ: 13,6...25,1), $Me=13,1$ (25% – 4,1, 75% – 28,2); в подгруппе вирусных менингитов – $M=14,9$ (95% ДИ: 10,4...19,4), $Me=9,4$ (25% – 6,0, 75% – 15,3); в подгруппе субарахноидальных кровоизлияний – $M=27,2$ (95% ДИ: 18,4...35,9), $Me=21,2$ (25% – 16,5, 75% – 32,1); в подгруппе без признаков

поражений ЦНС – $M=9,0$ (95% ДИ: 5,0...12,9), $Me=5,7$ (25% – 2,5, 75% – 8,6).

Наиболее высокий уровень бета-лактамазной активности СМЖ наблюдался у больных с субарахноидальными кровоизлияниями, наиболее низкий – у пациентов без доказанной инфекционной патологии ЦНС, в то время как в подгруппах больных вирусными и бактериальными менингитами средние уровни бета-лактамазной активности ликвора оказались сравнимы, хотя в последнем случае значительно выше разброс наблюдаемых значений данного параметра. U-тест Манна-Уитни подтверждает, что средние уровни бета-лактамазной активности СМЖ в подгруппах больных бактериальными и вирусными менингитами различаются недостоверно ($p=0,31$); различия же средних уровней бета-лактамазной активности ликвора во всех остальных подгруппах оказались статистически значимыми.

Полученные нами результаты требуют непротиворечиво объяснить как аномально высокий уровень бета-лактамазной активности СМЖ при субарахноидальных кровоизлияниях, так и отсутствие значимых различий между уровнями бета-лактамазной активности СМЖ в подгруппах больных бактериальными и вирусными менингитами. Для этого необходимо учесть, что триада основных возбудителей бактериальных менингитов (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*), на долю которых приходится не менее 75% всех регистрируемых случаев данных заболеваний [10], неспособна продуцировать бета-лактамазы. Соответственно, вышеперечисленные возбудители не выделяют их в ликвор, и наблюдаемая в наших экспериментах бета-лактамазная активность СМЖ должна иметь иную природу.

В то же время, ранее [11, 12] нами было убедительно доказано, что бета-лактамазной активностью обладает человеческий сывороточный альбумин (ЧСА) – обычный белковый компонент ликвора (в норме при электрофоретическом разделении белков СМЖ определяется 53% альбумина [13]). Естественно предположить, что при субарахноидальных кровоизлияниях уровень бета-лактамазной активно-

сти СМЖ окажется наивысшим, поскольку значительные объемы плазмы крови непосредственно смешиваются с ликвором. При воспалении мозговых оболочек (любой природы) проницаемость гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) для низкомолекулярных компонентов плазмы крови, включая ЧСА, растет, и, соответственно, концентрация альбумина в ликворе повышается, что, очевидно, должно приводить к увеличению уровня бета-лактамазной активности СМЖ. Понятно, что степень повышения проницаемости ГЭБ индивидуальна и зависит как от особенностей конкретных микро- и макроорганизма, так и от тяжести воспаления мозговых оболочек. Последняя, как правило, выше при бактериальных менингитах, вследствие чего уровень бета-лактамазной активности СМЖ при данных заболеваниях должен быть в среднем несколько выше, чем при вирусных менингитах. В свою очередь, ясно, что наиболее низкий уровень бета-лактамазной активности ликвора должен отмечаться у больных без признаков воспалительных поражений ЦНС; данный уровень, очевидно, связан со следовыми количествами ЧСА, присутствующими в составе СМЖ у всех людей, включая практически здоровых.

Вышеописанные рассуждения подтверждаются результатами ROC-анализа, согласно которым уровень бета-лактамазной активности СМЖ, превышающий 8,6%, указывает на наличие у пациента поражения ЦНС с чувствительностью 63,8% (95% ДИ: 55,2...71,8) и специфичностью 76,5% (95% ДИ: 62,5...87,2) при $AUC=0,725$ (95% ДИ: 0,655...0,787) и $p<0,0001$. Соответственно, уровень бета-лактамазной активности СМЖ, превышающий 14,3%, указывает на наличие у больного субарахноидального кровоизлияния с чувствительностью 91,7% (95% ДИ: 73,0...98,7) и специфичностью 71,7% (95% ДИ: 64,6...78,1) при $AUC=0,788$ (95% ДИ: 0,726...0,841) и $p<0,0001$.

Некоторые возбудители бактериальных менингитов, как, например, *S. aureus* или представители семейства *Enterobacteriaceae*, способны продуцировать бета-лактамазы, включая БЛРС и карбапенемазы; указанные возбу-

дители вызывают приблизительно 11,2% регистрируемых гнойных менингитов [10, 14]. Соответственно, в некоторых случаях нельзя исключить участие данных бактерий в формировании высокого уровня бета-лактамазной активности СМЖ.

Корреляционный анализ выявил наличие прямых корреляций между уровнем бета-лактамазной активности СМЖ и наличием у пациентов бактериального менингита ($R=0,179$, $p=0,014$, $n=187$), субарахноидального кровоизлияния ($R=0,319$, $p<0,0001$, $n=208$), уровнем цитоза в ликворе ($R=0,422$, $p<0,0001$, $n=73$), уровнем общего белка в ликворе ($R=0,441$, $p<0,0001$, $n=67$), а также выраженностью осадочной реакции Панди ($R=0,551$, $p<0,0001$, $n=56$). Помимо этого, были обнаружены обратные корреляции между уровнем бета-лактамазной активности СМЖ и наличием у пациентов ОРИ без признаков поражения ЦНС ($R=-0,247$, $p<0,0001$, $n=208$), бактериальных инфекций без признаков поражения ЦНС ($R=-0,185$, $p=0,007$, $n=208$), а также уровнем глюкозы в ликворе ($R=-0,263$, $p=0,033$, $n=66$). При этом не было обнаружено значимых взаимосвязей между уровнем бета-лактамазной активности ликвора и фактом выделения из СМЖ менингококка и пневмококка. Кроме того, не было выявлено значимых корреляций между уровнем бета-лактамазной активности проб СМЖ и уровнем бета-лактамазной активности образцов сыворотки крови, взятых у соответствующих больных, что указывает на отсутствие прямой взаимобусловленности обоих феноменов.

Результаты корреляционного анализа подтверждают выводы, сделанные нами относительно природы бета-лактамазной активности СМЖ: очевидно, что в большинстве случаев данная активность связана не с продукцией бета-лактамаз возбудителями бактериальных менингитов, а со свойствами белков, входящих в состав ликвора и/или плазмы крови. С другой стороны, прямая корреляция с выраженностью реакции Панди указывает на взаимосвязь между уровнем бета-лактамазной активности ликвора и выраженностью воспаления мозговых оболочек; возможно также, что бета-лактамазная активность СМЖ опосредуется не

только ЧСА, но и белками глобулиновой фракции (поскольку уровень осадочной реакции Панди прямо пропорционален концентрации глобулинов в ликворе [15]). Согласно литературным данным, при инфекционных поражениях мозговых оболочек (особенно при гнойных менингитах) в ликворе растет концентрация α_1 -глобулинов [16], а также иммуноглобулинов (преимущественно IgG и IgA). Все указанные белки имеют сывороточное происхождение и способны проникать через ГЭБ, поврежденный воспалительным процессом [17]. В некоторых случаях растет также концентрация IgM, неспособных проникать через ГЭБ, что свидетельствует о возможности интраклеточного синтеза иммуноглобулинов [18]. Таким образом, повышение бета-лактамазной активности СМЖ при менингитах может быть связано с как ростом концентрации ЧСА, так и с появлением в ликворе поликлональных IgG с абзимной активностью.

Частотный анализ распределения уровней бета-лактамазной активности проб СМЖ показал, что данное распределение сильно смещено вправо, т.е. большая часть проб ликвора не проявляет значимой бета-лактамазной активности. В то же время четко выделяется относительно небольшая группа образцов СМЖ, обладающих высокой (более 20%) бета-лактамазной активностью; количество данных случаев составляет 52 (25% от всей выборки, 95% ДИ: 19,1... 30,9). Естественно предположить, что высокий уровень бета-лактамазной активности СМЖ у данных больных может снижать эффективность антибактериальной терапии с применением антибиотиков бета-лактаманного ряда.

Корреляционный анализ зависимости успешности антибактериальной терапии, проводимой больным с бактериальными менингитами, от уровня бета-лактамазной активности их СМЖ, выявил следующие закономерности:

1. Прямую корреляцию средней силы между уровнем бета-лактамазной активности СМЖ и максимальным количеством одновременно назначенных пациентам антибактериальных препаратов ($R=0,586$, $p<0,0001$, $n=39$);
2. Прямую корреляцию между уровнем бета-лактамазной активности СМЖ и фактом

назначения пациентам бета-лактамов резерва – цефалоспоринов 4-го поколения либо карбапенемов ($R=0,381$, $p=0,017$, $n=39$);

3. Прямую корреляцию средней силы между уровнем бета-лактамазной активности СМЖ и фактом назначения пациентам антибиотиков, не относящихся к классу бета-лактамов ($R=0,533$, $p<0,0001$, $n=39$);

4. Прямую корреляцию средней силы между уровнем бета-лактамазной активности СМЖ и общим количеством антибиотиков, назначенных пациентам в ходе антибактериальной терапии ($R=0,522$, $p=0,001$, $n=39$).

Вышеперечисленные корреляции напрямую указывают на связь повышенного уровня бета-лактамазной активности СМЖ больных с бактериальными менингитами со сниженной эффективностью проводимой этим больным антибактериальной терапии, базирующейся на использовании бета-лактамов первой линии (преимущественно – цефалоспоринов 3-го поколения и аминопенициллинов, реже – бензилпенициллина), что потребовало назначения вышеупомянутых бета-лактамов резерва либо антибиотиков из других фармакологических групп (аминогликозидов, рифампицина, хлорамфеникола, фторхинолонов, ко-тримоксазола и т.п.).

Нами был также проведен анализ достоверности различий клинико-лабораторных показателей, характеризующих тяжесть течения заболевания и эффективность проводимой антибактериальной терапии, между подгруппами пациентов с высокой и низкой бета-лактамазной активностью СМЖ. Для этого использовался U-тест Манна-Уитни. Полученные в процессе сравнения результаты приведены в таблице 1.

Из материалов, представленных в таблице 1, следует, что относительно высокая (более 20%) бета-лактамазная активность СМЖ соответствует приблизительно удвоенной вероятности неуспеха антибактериальной терапии гнойных менингитов, что выражается в более высокой вероятности замены первоначально назначенной схемы лечения, более частом назначении антибиотиков резерва, включая сильнодействующие бета-лактамы пре-

параты (карбапенемы, цефалоспорины 4-го поколения) и антибиотики второй линии из других фармакологических групп (гликопептиды, оксазолидиноны, рифампицин, хлорамфеникол и т.д.), а также в большем количестве суммарно назначенных за время стационарного лечения антибиотиков и большей продолжительности госпитализации. Кроме того, отмечена тенденция к снижению цитоза в ликворе на фоне первоначально назначенной антибактериальной терапии у пациентов с низкой бета-лактамазной активностью СМЖ, и к нарастанию цитоза – у лиц с высокой бета-лактамазной активностью ликвора.

В некоторых случаях из вышеописанных видимые различия центральных показателей и распределений учитываемых признаков оказались статистически недостоверными, что связано как со значительным разбросом значений, так и с относительно небольшим размером сравниваемых подгрупп.

Для некоторых показателей из перечисленных в таблице 1 (тех, где характеризуемый признак может находиться только в двух взаимоисключающих состояниях: он либо есть, либо полностью отсутствует) можно вычислить отношение рисков (risk ratio, RR [19]), а также доверительные интервалы для него. Вычисленные нами значения RR приведены в таблице 2.

Данные, приведенные в таблице 2, полностью подтверждают сделанные нами ранее выводы: относительно высокая (более 20%) бета-лактамазная активность СМЖ достоверно увеличивает вероятность неудачи стартовой эмпирической антибактериальной терапии, проводимой пациентам с бактериальными поражениями ЦНС, в 1,8-2,3 раза. Нижний предел доверительных интервалов всех рассчитанных нами отношений рисков превышает единицу, что указывает на высокую статистическую значимость результатов вычислений.

Заключение

1. Тест-система «БиоЛактам» может успешно использоваться для качественной и количественной оценки бета-лактамазной активности СМЖ.

Таблица 1

Достоверность различий клинико-лабораторных показателей, характеризующих эффективность проводимой антибактериальной терапии, между подгруппами пациентов с высокой (>20%) и низкой бета-лактамазной активностью СМЖ (U-тест Манна-Уитни)

Показатель	Подгруппа 1 (бета-лактамазная активность СМЖ < 20%), n=53 М (95% ДИ)	Подгруппа 1 (бета-лактамазная активность СМЖ ≥ 20%), n=21 М (95% ДИ)	Достовер- ность раз- личий, p
Средняя продолжительность антибактериальной терапии, сут	16,5 (12,9...20,1)	21,8 (14,2...29,3)	>0,05*
Средняя продолжительность госпитализации, сут	22,7 (19,2...26,2)	29,3 (20,0...38,7)	>0,05*
Максимальное количество антибиотиков, назначенных одновременно	1,3 (1,1...1,5)	2,0 (1,7...2,3)	0,0015
Количество смен антибактериальной терапии	0,8 (0,5...1,2)	1,6 (0,9...2,3)	0,043
Вероятность назначения антибиотика резерва бета-лактамного ряда, %	22,6 (11,0...34,3)	52,3 (29,1...75,7)	0,047
Вероятность назначения антибиотика, не являющегося бета-лактамом, %	35,8 (22,5...49,2)	76,2 (56,3...96,1)	0,0066
Вероятность назначения антибиотика резерва – не бета-лактама, %	30,2 (17,4...43,0)	57,1 (34,1...80,2)	0,072*
Общее количество антибиотиков, назначенных за время лечения	2,2 (1,7...2,8)	4,0 (3,0...5,0)	0,0018
Степень снижения цитоза в СМЖ при первой контрольной ЛП, %	+6,5 (↓) (-126,9...+139,9)	-80,7 (↑) (-408,2...246,8)	>0,05*

Примечание: * – различия не являются статистически значимыми.

Таблица 2

Значения отношения рисков (RR) для некоторых показателей, характеризующих эффективность антибактериальной терапии, проводимой пациентам с инфекционной патологией ЦНС

Показатель	Risk Ratio	95% ДИ
2 и более смены антибактериальной терапии	1,94	1,01...3,72
Назначение антибиотиков резерва из группы бета-лактамов	2,31	1,22...4,40
Назначение антибиотиков первой линии, не относящихся к группе бета-лактамов	2,12	1,38...3,27
Назначение антибиотиков резерва, не относящихся к группе бета-лактамов	1,89	1,09...3,29
За время лечения суммарно назначено 3 и более антибиотика	1,86	1,16...2,98
За время лечения суммарно назначено 4 и более антибиотика	2,33	1,28...4,25
За время лечения суммарно назначено 5 и более антибиотиков	3,24	1,39...7,58
За время лечения суммарно назначено 6 и более антибиотиков	5,89	1,68...20,65

2. До 97,6% проб ликвора обладает собственной бета-лактамазной активностью, отличной от нуля.

3. Наивысший уровень бета-лактамазной активности СМЖ отмечается у пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями, что можно объяснить существенным возрастанием концентрации ЧСА в ликворе. Данный факт позволяет использовать оценку бета-лактамазной активности СМЖ как дополнительный диагностический тест для выявления субарахноидальных кровоизлияний, особенно если с момента собственно кровоизлияния прошло значительное время и эритроциты в ликворе разрушились полностью или почти полностью.

4. Наиболее низкий уровень бета-лактамазной активности СМЖ был выявлен у пациентов без заболеваний ЦНС, в то время как в подгруппах больных вирусными и бактериальными менингитами средние уровни бета-лактамазной активности ликвора оказались сравнимы и значимо не различались.

5. Относительно высокая (более 20%) бета-лактамазная активность СМЖ достоверно увеличивает вероятность неудачи стартовой эмпирической антибактериальной терапии, проводимой пациентам с бактериальными поражениями ЦНС, в 1,8-2,3 раза.

Литература

- Perez-Llarena, F.J. Beta-lactamase inhibitors: the story so far / F.J. Perez-Llarena, G. Bou // *Curr. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 16, №28. – P. 3740-3765.
- Abeylath, S.C. Drug delivery approaches to overcome bacterial resistance to beta-lactam antibiotics / S.C. Abeylath, E. Turos // *Expert. Opin. Drug. Deliv.* – 2008. – Vol. 5, №9. – P. 931-949.
- Rolinson, G.N. Evolution of beta-lactamase inhibitors / G.N. Rolinson // *Rev. Infect. Dis.* – 1991. – Vol. 13, Suppl. 9. – P. S727-S732.
- Sawai, T. Mechanisms of bacterial resistance to beta-lactams by beta-lactamases / T. Sawai // *Nippon Rinsho.* – 1997. – Vol. 55, №5. – P. 1225-1230.
- Trehan, I. Inhibition of AmpC beta-lactamase through a destabilizing interaction in the active site / I. Trehan, B.M. Beadle, B.K. Shoichet // *Biochemistry.* – 2001. – Vol. 40, №27. – P. 7992-7999.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 10th informational supplement // NCCLS Document M100-S9. – 1999. – P. 141-156.
- Решедько, Г.К. Особенности определения чувствительности микроорганизмов диско-диффузионным методом / Г.К. Решедько, О.У. Стецюк // *Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия.* – 2001. – Том 3, №4. – С. 348-354.
- Basic laboratory procedures in clinical bacteriology / J. Vandepitte [et al.] // Geneva: World Health Organization (WHO). – 1991. – P. 121.
- Novel method for detection of b-lactamases by using a chromogenic cephalosporin substrate / H.C. Callaghan [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy.* – 1972. – Vol. 1, №4. – P. 283-288.
- Обзор практических рекомендаций по ведению пациентов с бактериальным менингитом Американского общества инфекционных болезней / И.А. Карпов [и др.] // *Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия.* – 2006. – №3, Том 8. – С. 217-242.
- Исследование природы бета-лактамазной активности сыворотки крови человека / И.В. Жильцов [и др.] // Сборник материалов конференции «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации» (65-я научная сессия сотрудников ВГМУ, 24-25 марта 2010 г.). – Витебск. – 2010. – С. 189-192.
- Природа бета-лактамазной активности сыворотки крови / И.В. Жильцов [и др.] // *Материалы Первого конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням. Журнал инфектол.* – 2010. – Том 2, №4. – С. 67-68.
- Справочник по психиатрии. 2-е изд., перераб. и доп. / Под ред. А.В. Снежневского // М.: Медицина. – 1985. – 416 с.
- Этиология и лабораторная диагностика гнойных бактериальных менингитов / Н.А. Малышев [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2005. – №3. – С. 5-9.
- Никифоров, А.С. Неврология. Полный толковый словарь / А.С. Никифоров // М.: «Эксмо». – 2010. – 464 с.
- Alekseeva, L.A. Diagnostic significance of the cerebrospinal fluid protein spectrum in bacterial and viral meningitis in children / L.A. Alekseeva, M.N. Sorokina // *Klin. Lab. Diagn.* – 2001. – №7. – P. 15-19.
- Polyacrylamide-gel disc electrophoresis of native cerebrospinal fluid proteins with special reference to immunoglobulins and some clinical applications / T. Takeoka [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 1976. – Vol. 29, №2-4. – P. 213-239.
- Tassara, M.A. On the behaviour of the main immunoglobulin fractions in the CSF in the course of inflammatory conditions involving the CNS / M.A. Tassara, M.G. Marazzi // *Riv. Patol. Nerv. Ment.* – 1975. – Vol. 96, №3. – P. 209-220.
- Kirkwood, B. Essentials of Medical Statistics. 2nd edition / B. Kirkwood, J. Sterne // Wiley-Blackwell. – 2001. – P. 512.

Поступила 22.07.2011 г.

Принята в печать 02.09.2011 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011

ВЫСОКАЯ БЕТА-ЛАКТАМАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ МОКРОТЫ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР НЕУДАЧИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПНЕВМОНИЙ И ХОБЛ

ЖИЛЬЦОВ И.В.*, ВЕРЕМЕЙ И.С.*, СЕМЕНОВ В.М.*, ШАТАЛОВ С.Ю.**
КУРЬЯНОВИЧ А.В.**,
МАЛИНОВСКИЙ В.А.**

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

*УЗ «Витебская городская больница скорой медицинской помощи»,
эндоскопическое отделение***

Резюме. Нами разработана тест-система «БиоЛактам», позволяющая регистрировать уровень бета-лактамазной активности в биологических субстратах. В настоящем исследовании мы оценили принципиальную возможность определения бета-лактамазной активности мокроты при помощи тест-системы «БиоЛактам», а также выполнили анализ клинической значимости данного параметра. В результате было установлено, что разработанная нами тест-система может успешно использоваться для качественной и количественной оценки бета-лактамазной активности мокроты. Показано, что до 89% проб мокроты обладает бета-лактамазной активностью, отличной от нуля; при этом бета-лактамазная активность мокроты у больных пневмониями, ХОБЛ и раком легких значимо не различается. По крайней мере в некоторых случаях определенный вклад в суммарный уровень бета-лактамазной активности мокроты вносит ЧСА; влияние свойств ЧСА на результаты замеров можно устранить путем обработки проб мокроты взвесью гранул голубой сефарозы. Относительно высокая (более 20%) бета-лактамазная активность мокроты достоверно увеличивает вероятность неудачи стартовой эмпирической антибиотикотерапии бактериальных поражений бронхов и легких в 2,0-3,1 раза. В конечном итоге, тест-система «БиоЛактам» позволяет оценить наличие и уровень бета-лактамазной активности мокроты без обязательного этапа выделения из нее чистой культуры возбудителя.

Ключевые слова: тест-система «БиоЛактам», бета-лактамазная активность, мокрота, антибактериальная терапия, бактериальные поражения легких.

Abstract. We have designed the test system «BioLactam» which is capable of registering the level of beta-lactamase activity in biological substrates. In the present study we have evaluated the fundamental possibility of determining beta-lactamase activity of sputum using the test system «BioLactam», and also made an analysis of clinical significance of this parameter. As a result it has been revealed that our test system may be successfully used for qualitative and quantitative evaluation of beta-lactamase activity in sputum. Up to 89% of sputum samples possess beta-lactamase activity which is above zero; for all this, beta-lactamase activity of sputum in patients having pneumonia, chronic obstructive pulmonary diseases and cancer of the lungs doesn't differ reliably. At least in some cases human serum albumin contributes to the total level of beta-lactamase activity of sputum; this influence may be eliminated by the treatment of sputum samples with suspension of Blue Sepharose beads (Sigma cat. # R9903). Relatively high (above 20%) beta-lactamase activity of sputum reliably increases 2.0-3.1 times the probability of failure of starting empirical antibacterial treatment of bacterial lesions of bronchi and lungs. Ultimately, test system «BioLactam» enables us to evaluate the presence and the level of sputum beta-lactamase activity avoiding the mandatory step of obtaining pure culture of microbial agent from the sputum.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра инфекционных болезней, тел. 8 (0212) 24-33-46 – Жильцов И.В.

Бета-лактамы – семейство антибиотиков, включающее более 6 структурных разновидностей, каждая из которых содержит 2-ацетидиноновое кольцо. Они проявили необычайно высокую активность против широкого спектра бактериальных патогенов, обладая при этом низкой (если не нулевой) токсичностью для клеток млекопитающих. Принято считать, что антибиотики бета-лактамной группы – самые удачные антибактериальные препараты с начала эры антибиотиков [1]. Устойчивость бактерий к бета-лактамам антибиотикам и ингибиторам бета-лактамаз – непрерывно растущая проблема. За последние 60 лет частота и уровень устойчивости бактерий к данному классу антибиотиков неуклонно возрастали, вплоть до настоящего момента, когда многие полагают, что бета-лактамы вскоре окажутся неспособными бороться с тяжелыми бактериальными инфекциями [2]. Считается, что основным механизмом возрастающей резистентности бактерий к данному классу антибактериальных препаратов является врожденная либо приобретенная способность продуцировать бета-лактамазы – ферменты, способные гидролизовать эндоциклическую пептидную связь в бета-лактамных антибиотиках [3, 4, 5]. Выявление факта продукции бета-лактамаз болезнетворными бактериями и оценка их способности гидролизовать ключевые антибиотики бета-лактамного ряда лежит в основе способа коррекции антибактериальной терапии, широко применяемого в практике работы соматических и инфекционных стационаров. Для этого обычно используют диско-диффузионный метод либо (гораздо реже) метод Е-тестов либо серийных разведений в агаре [6]. Тем не менее, перечисленные методы бактериологического анализа имеют, наряду с достоинствами, и серьезные недостатки. Так, считающийся наиболее точным и обладающий наилучшей воспроизводимостью метод серийных разведений в агаре отличается высокой стоимостью, значительной сложностью проведения, большим расходом реагентов и лабораторной посуды, строгими требованиями к качеству питательных сред

и соблюдению рекомендованных способов их приготовления, а также значительной продолжительностью собственно анализа. Метод Е-тестов прост в исполнении, но наборы реагентов для него чрезвычайно дороги. В свою очередь, диско-диффузионный метод позволяет получить удовлетворительную воспроизводимость результатов только при условии соблюдения достаточно строгих рекомендованных условий тестирования и приготовления расходных материалов [7, 8], что на практике приводит к существенным различиям в результатах данного анализа, получаемых на идентичном материале в разных лабораториях. Более того, постоянно встает вопрос о сопоставимости данных, полученных с использованием разных методов анализа антибиотикоустойчивости. Важным является и то, что отнюдь не всегда сотрудникам бактериологических лабораторий удается выделить из биологического материала чистую культуру возбудителя заболевания, даже при наличии типичной клинической картины и четкого эпидемиологического анамнеза; без чистой же культуры нельзя выполнить ни один из вышеперечисленных методов анализа.

С целью упрощения, ускорения и удешевления процедуры анализа устойчивости микроорганизмов к бета-лактамным антибиотикам, а также унификации получаемых результатов нами разработана тест-система «Био-Лактам». Указанная тест-система позволяет количественно оценивать уровень «суммарной» бета-лактамазной активности в биологических жидкостях (сыворотке крови, спинномозговой жидкости, моче, слюне), а также в биологических субстратах, из которых можно приготовить прозрачный фильтрат (в частности, в мокроте), независимо от факта выделения чистой культуры возбудителя заболевания из данного биологического материала.

Соответственно, целью настоящего исследования была оценка принципиальной возможности определения бета-лактамазной активности мокроты при помощи тест-системы «БиоЛактам», а также анализ клинической значимости данного параметра.

Методы

Образцы мокроты (всего 163) были получены при фибробронхоскопии, проводимой больным с бронхолегочной патологией в процессе планового обследования в эндоскопическом отделении БСМП г. Витебска. Из 163 больных, включенных в исследование, у 124 была диагностирована пневмония, у 45 – ХОБЛ, у 23 – рак легких, у 6 был выявлен саркоидоз, у 3 – ТЭЛА. У многих больных была выявлена комбинированная патология, т.е. одновременное наличие пневмонии и ХОБЛ (26 случаев), пневмонии и рака легких (5 случаев), а также ХОБЛ и рака легких (5 случаев). Среди обследованных лиц преобладали мужчины ($n=127, 77,9\%$); соответственно женщин в группе было 36 (22,1%). Средний возраст больных составил 57,9 лет (95% ДИ: 55,6...66,3). Среднетяжелое течение заболевания наблюдалось у 149 больных (91,4%), тяжелое – у 14 (8,6%); случаев легкого течения выявлено не было. Средний срок госпитализации больных, включенных в исследование, составил 14,8 суток (95% ДИ: 12,4...17,3). Диагностика пневмонии и определение степени тяжести патологического процесса производилось в соответствии с действующими нормативными документами Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Собранная при фибробронхоскопии мокрота сохранялась при -20°C . Предварительно производилось стандартное бактериологическое исследование мокроты на базе бактериологической лаборатории ВОКИБ в соответствии с приказом МЗ СССР №535 от 22 апреля 1985 г. [9]. Все выделенные изоляты микроорганизмов были протестированы на предмет устойчивости к ампициллину, цефотаксиму и амоксициллин/клавуланату, что должно было позволить нам зафиксировать продукцию бета-лактамаз вообще, и БЛРС – в частности. Для этого был использован диско-диффузионный метод [6].

Непосредственно перед экспериментом все пробы мокроты были одновременно заморожены; пробирки с образцами мокроты 1) выдерживались в ультразвуковой ванне в те-

чение 30 минут при 37°C с целью дезинтеграции плотных комочков мокроты и гноя и перехода их содержимого в раствор; 2) интенсивно встряхивались на вортексе в течение 5 минут до полного перемешивания содержимого, и 3) центрифугировались при 12.000 об/мин в течение 5 минут. По окончании центрифугирования отделялся прозрачный надосадок, который использовался в дальнейших исследованиях, вязкая же часть мокроты (осадок) аннулировалась. В случае, если объем прозрачного надосадка был слишком мал, в пробирку добавлялось 0,5 мл стерильного физиологического раствора хлорида натрия, после чего процесс обработки повторялся с пункта 2.

В основе функционирования тест-системы «БиоЛактам» лежит хроматографическая методика, базирующаяся на изменении окраски синтетического антибиотика цефалоспоринового ряда нитроцефина при распаде его бета-лактамной связи. При этом происходит батохромный сдвиг в хромофорной системе молекулы, и окраска реакционной смеси меняется с желтой на красно-оранжевую. Максимум поглощения продукта реакции меняется с 390 нм на 486 нм, что и делает возможным спектрофотометрическую детекцию. Показано, что нитроцефин разрушается всеми известными бета-лактамазами [10]. Для экспериментов мы использовали химически чистый нитроцефин производства Calbiochem (кат. № 484400). Бета-лактамазная активность оценивалась в % распада стандартного количества нитроцефина, вносимого в каждую пробу.

Статистический анализ результатов исследования производился при помощи аналитических пакетов Statistica 8.0 и SPSS 19.

В качестве показателей центральной тенденции значений изучаемых признаков использовали среднее арифметическое (M) и/или медиану (Me) с указанием 95% доверительного интервала. При необходимости охарактеризовать разброс значений какого-либо признака указывали его минимальное и максимальное значения, а также первый и третий квартили. Уровень достоверности нулевой гипотезы (p) для принятия решения о значимости

полученных результатов во всех тестах был принят равным или менее 0,05. Для выявления корреляционных взаимосвязей мы использовали метод ранговых корреляций Спирмена, для подтверждения достоверности различий изучаемых признаков в независимых выборках – U-тест Манна-Уитни или медианный тест (при попарном сравнении переменных) либо дисперсионный анализ Краскела-Уоллеса (при одновременном сравнении переменных в 3 и более выборках).

Оценка эффективности диагностических методик определялась при помощи ROC-анализа с построением ROC-кривых и расчетом «отсечных» значений бета-лактамазной активности, соответствующих оптимальному сочетанию чувствительности и специфичности метода. Для данных вычислений мы использовали программу MedCalc 10.2.

Результаты и обсуждение

Средний уровень выявленной нами бета-лактамазной активности мокроты составил 13,0% (95% ДИ: 10,5...15,5), медиана уровня активности – 7,3% (95% ДИ: 5,7...9,4). Минимальный выявленный уровень активности был равен 0, максимальный – 83,4%.

При анализе центральных показателей и дисперсии бета-лактамазной активности образцов мокроты больных пневмониями ($n=124$), декомпенсированным ХОБЛ ($n=19$) и раком легких ($n=18$) оказалось, что ни медианы уровня активности, ни межквартильный размах, ни диапазоны разброса значений активности в трех указанных подгруппах значительно не различаются, что подтверждается тестом Краскела-Уоллеса ($p=0,97$) и медианным тестом ($p=0,78$).

Корреляционный анализ показал, что уровень бета-лактамазной активности мокроты прямо коррелирует с продолжительностью лихорадочного периода ($R=0,177$, $p=0,024$, $n=163$); данная корреляция является слабой, однако отражает определенную тенденцию. Кроме того, были обнаружены прямые корреляции между уровнем бета-лактамазной активности мокроты и фактом назначения антибиотиков резерва ($R=0,235$, $p=0,003$, $n=163$),

а также фактом назначения антибиотиков резерва бета-лактаминового ряда ($R=0,287$, $p<0,0001$, $n=163$). При проведении аналогичного корреляционного анализа в подгруппе больных пневмониями ($n=91$) данные зависимости проявились более отчетливо: коэффициент корреляции уровня бета-лактамазной активности мокроты с фактом назначения антибиотиков резерва составил 0,322 ($p=0,002$), а с фактом назначения антибиотиков резерва бета-лактаминового ряда – 0,286 ($p=0,006$). Более того, в данной подгруппе были выявлены также прямые корреляции уровня бета-лактамазной активности мокроты с числом замен схем антибактериальной терапии ($R=0,231$ при $p=0,027$), а также с фактом назначения антибиотиков резерва, не относящихся к бета-лактамам ($R=0,214$ при $p=0,042$).

Необходимо отметить, что бета-лактаминами антибиотиками резерва в составе стандартных схем антибактериальной терапии, принятых в БСМП г. Витебска, по факту являлись имипенем, цефепим и амоксициллин/клавуланат, а в качестве препаратов резерва, не относящихся к бета-лактаминового ряда, использовались левофлоксацин и доксициклин.

Соответственно, ясно прослеживается тенденция, согласно которой, высокий уровень бета-лактамазной активности мокроты у больных с бактериальными инфекциями дыхательных путей соответствует сниженной эффективности проводимой таким больным антибактериальной терапии с применением бета-лактаминальных препаратов первой линии, а также более частому появлению необходимости назначения антибиотиков резерва, включая бета-лактаминальные препараты, устойчивые к большинству бета-лактамаз (карбапенемы, цефалоспорины 4-го поколения, ингибитор-защищенные препараты), а также антибиотиков резерва, не относящиеся к группе бета-лактаминов. С целью углубленного изучения данной тенденции нами был предпринят факторный анализ клинико-лабораторных данных в подгруппе больных с пневмониями.

В результате оказалось, что значительная (73,2%) часть анализируемой выборки отчетливо подразделяется на три неодинаковых группы:

1) группа 1 – характеризуется высокой бета-лактамазной активностью мокроты, средним возрастом больных, средней продолжительностью госпитализации и лихорадочного периода, но крайне высокой ($R=0,95$) частотой назначения антибиотиков резерва, включая как бета-лактамы препараты, так и антибиотики из других фармакологических групп;

2) группа 2 – отличается средним возрастом больных, большой длительностью госпитализации, высоким максимальным уровнем лихорадки и значительной продолжительностью лихорадочного периода, при этом у них отмечался средний уровень бета-лактамазной активности мокроты, а антибактериальные препараты резерва обоих типов назначались лишь изредка;

3) группа 3 – характеризуется низкой бета-лактамазной активностью мокроты, пожилым возрастом больных, а также небольшой продолжительностью госпитализации и лихорадочного периода; антибиотики резерва этим больным не назначались практически никогда.

Таким образом, результаты выполненного ранее корреляционного анализа подтверждаются данными, полученными на том же материале с применением факторного анализа: группа больных пневмониями неоднородна – в ней выделяется подгруппа больных с высокой бета-лактамазной активностью мокроты и низкой эффективностью стартовой антибактериальной терапии, что вынуждает лечащих врачей назначать сильнодействующие антибиотики резерва почти всем таким пациентам. Замена антибактериальной терапии у этих больных явно эффективна, поскольку данная подгруппа характеризуется средней продолжительностью госпитализации и лишь незначительной тенденцией к удлинению лихорадочного периода ($R=0,32$). Логично предположить, что высокая бета-лактамазная активность мокроты и низкая эффективность стартовой антибактериальной терапии у таких больных – это причина и следствие.

Частотный анализ распределения значимых уровней бета-лактамазной активности мокроты показал, что оно сильно смещено впра-

во, т.к. большая часть проб мокроты не обладает значимой бета-лактамазной активностью. В то же время четко выделяется небольшая группа образцов мокроты, обладающих высокой (более 20%) бета-лактамазной активностью; количество данных проб не превышает 30, и они составляют 18,4% от всей выборки (95% ДИ: 12,5...24,4). Естественно предположить, что данные пробы мокроты получены от больных, заболевание у которых было вызвано возбудителями, продуцирующими значительное количество бета-лактамаз, вследствие чего терапия бета-лактамами антибиотиками у таких пациентов могла быть малоэффективной.

Для подтверждения указанного предположения нами был проведен анализ достоверности различий клинико-лабораторных показателей, характеризующих тяжесть течения заболевания и эффективность проводимой антибактериальной терапии, между подгруппами пациентов с высокой и низкой бета-лактамазной активностью мокроты. Для этого использовался U-тест Манна-Уитни. Полученные в процессе сравнения результаты приведены в таблице 1.

Из материалов, представленных в таблице, определено следует, что относительно высокая (более 20%) бета-лактамазная активность мокроты соответствует приблизительно удвоенной вероятности неуспеха антибактериальной терапии, что выражается в повышенной частоте замен схем терапии, более частом назначении антибиотиков резерва, включая сильнодействующие бета-лактамы препараты (карбапенемы, цефалоспорины 4-го поколения, ингибитор-защищенные бета-лактамы), а также в большем количестве суммарно назначенных за время стационарного лечения антибиотиков.

Для некоторых показателей из перечисленных в таблице 1 (тех, где характеризуемый признак может находиться только в двух взаимоисключающих состояниях: он либо есть, либо полностью отсутствует) можно вычислить отношение рисков (risk ratio, RR [11]), а также доверительные интервалы для него. Вычисленные нами значения RR приведены в таблице 2.

Таблица 1

Достоверность различий клинико-лабораторных показателей, характеризующих тяжесть течения заболевания и эффективность проводимой антибактериальной терапии, между подгруппами пациентов с высокой и низкой бета-лактамазной активностью мокроты (U-тест Манна-Уитни)

Показатель	Подгруппа 1 (бета-лактамазная активность мокроты < 20%), n=133 М (95% ДИ)	Подгруппа 1 (бета-лактамазная активность мокроты ≥ 20%), n=30 М (95% ДИ)	Достовер- ность раз- личий, p
Количество смен антибактериальной терапии	1,9 (1,8...2,0)	2,3 (2,1...2,5)	0,0019
3 и более смены антибактериальной терапии	0,1 (0,05...0,15)	0,3 (0,13...0,47)	0,0035
Вероятность назначения антибиотиков резерва, %	18,0 (11,4...24,7)	36,7 (18,4...55,0)	0,025
Вероятность назначения антибиотиков резерва из группы бета-лактамов, %	11,3 (5,8...16,7)	26,7 (9,9...43,5)	0,029
Общее количество назначенных антибиотиков	3,4 (3,2...3,6)	3,9 (3,6...4,3)	0,013
Всего назначено 5 и более антибиотиков	0,14 (0,08...0,19)	0,30 (0,13...0,47)	0,029

Таблица 2

Значения отношения рисков (RR) для некоторых показателей, характеризующих эффективность антибактериальной терапии, проводимой пациентам с бактериально-воспалительными поражениями бронхов и легких

Показатель	Risk Ratio	95% ДИ
3 и более смены антибактериальной терапии	3,07	1,45...6,51
Факт назначения антибиотиков резерва	2,03	1,12...3,68
Факт назначения антибиотиков резерва из группы бета-лактамов	2,36	1,10...5,06
Всего назначено 5 и более антибиотиков	2,22	1,11...4,44

Данные, приведенные в таблице 2, полностью подтверждают сделанные нами ранее выводы: относительно высокая (более 20%) бета-лактамазная активность мокроты достоверно увеличивает вероятность неудачи стартовой эмпирической антибактериальной терапии, проводимой пациентам с бронхолегочными заболеваниями, в 2,0-3,1 раза. Нижний предел доверительных интервалов всех рассчитанных нами отношений рисков превышает единицу, что указывает на высокую статистическую значимость результатов вычислений.

Согласно результатам проведенных нами ранее экспериментов, человеческий сывороточный альбумин (ЧСА), содержащийся в биологической жидкости, может обусловить наличие в ней бета-лактамазной активности, определяемой по распаду нитроцефина [12, 13]. Для того, чтобы оценить влияние ЧСА на уровень бета-лактамазной активности мокроты, мы обработали 17 проб мокроты с наиболее высокой активностью взвесью гранул голубой сефарозы (пр-ва Sigma, кат. № R9903), способных избирательно абсорбировать ЧСА из раствора. В результате оказалось, что в 5

пробах мокроты из 17 (29,4%) уровень бета-лактамазной активности после обработки не изменился, а в оставшихся 12 (70,6%) – снизился в среднем на 23,6 процентных пункта (п.п.), причем указанная разница была статистически значима (ранговый знаковый тест, $p=0,0015$); в целом же бета-лактамазная активность мокроты после обработки голубой сефарозой значимо не изменилась (снизилась на 7,8 п.п., $p=0,14$).

Таким образом, можно утверждать, что по крайней мере в некоторых образцах мокроты наличие ЧСА вносит определенный вклад в суммарный уровень выявляемой бета-лактамазной активности; влияние свойств ЧСА на результаты замеров можно устранить путем обработки проб мокроты взвесью гранул голубой сефарозы.

При бактериологическом исследовании мокроты в 60 образцах из 163 (36,8%) был выделен бета-гемолитический стрептококк группы А, в 6 случаях (3,7%) – *S. pneumoniae*, в 1 случае (0,6%) – *E. coli*, в 4 случаях (2,5%) – *K. pneumoniae*, в 1 случае (0,6%) – *P. aeruginosa*; из 91 образца мокроты (55,8%) не было выделено патогенной микрофлоры. Таким образом, более чем в половине случаев при наличии у пациентов клинически и лабораторно очевидной бактериальной патологии бронхолегочной системы возбудитель из мокроты не был выделен, что свидетельствует о неадекватности методов бактериологического обследования, используемых лабораторной службой. Более того, значительную часть (83,3%) выделенной микрофлоры составляет бета-гемолитический стрептококк группы А – условно-патогенный возбудитель, обитающий в ротовой полости и, реже, в верхних дыхательных путях больных и здоровых лиц. В этой связи не приходится удивляться тому, что корреляционный анализ не выявил значимой зависимости между уровнем бета-лактамазной активности мокроты и фактом высева из соответствующих образцов мокроты патогенной микрофлоры, устойчивой к бета-лактамам антибиотикам. При этом 66 из 72 обнаруженных возбудителей (91,7%) оказались устойчивы к ампициллину (т.е.,

возможно, данные изоляты продуцируют какие-либо бета-лактамазы), 6 (8,3%) – к цефотаксиму (что указывает на продукцию БЛРС соответствующими возбудителями), и лишь 1 (1,4%) – к оксациллину (что является свидетельством наличия у данного штамма метициллинорезистентности).

Заключение

1. Тест-система «БиоЛактам» может успешно использоваться для качественной и количественной оценки бета-лактамазной активности мокроты.

2. До 89% (95% ДИ: 84,2...93,8) проб мокроты обладает бета-лактамазной активностью, отличной от нуля.

3. Бета-лактамазная активность мокроты у больных пневмониями, ХОБЛ и раком легких значимо не различается.

4. По крайней мере в некоторых случаях ЧСА вносит определенный вклад в суммарный уровень бета-лактамазной активности мокроты; влияние свойств ЧСА на результаты замеров можно устранить путем обработки проб мокроты взвесью гранул голубой сефарозы.

5. Относительно высокая (более 20%) бета-лактамазная активность мокроты достоверно увеличивает вероятность неудачи стартовой эмпирической антибиотикотерапии бактериальных поражений бронхов и легких в 2,0-3,1 раза.

6. Тест-система «БиоЛактам» позволяет оценивать наличие и уровень бета-лактамазной активности мокроты без обязательного этапа выделения из нее чистой культуры возбудителя заболевания.

Литература

1. Perez-Llarena, F.J. Beta-lactamase inhibitors: the story so far / F.J. Perez-Llarena, G. Bou // Curr. Med. Chem. – 2009. – Vol. 16, №28. – P. 3740-3765.
2. Abeylath, S.C. Drug delivery approaches to overcome bacterial resistance to beta-lactam antibiotics / S.C. Abeylath, E. Turos // Expert. Opin. Drug. Deliv. – 2008. – Vol. 5, №9. – P. 931-949.
3. Rolinson, G.N. Evolution of beta-lactamase inhibitors / G.N. Rolinson // Rev. Infect. Dis. – 1991. – Vol. 13, Suppl. 9. – P. S727-S732.

4. Sawai, T. Mechanisms of bacterial resistance to beta-lactams by beta-lactamases / T. Sawai // *Nippon Rinsho*. – 1997. – Vol. 55, №5. – P. 1225-1230.
5. Trehan, I. Inhibition of AmpC beta-lactamase through a destabilizing interaction in the active site / I. Trehan, B.M. Beadle, B.K. Shoichet // *Biochemistry*. – 2001. – Vol. 40, №27. – P. 7992-7999.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 10th informational supplement // NCCLS Document M100-S9. – 1999. – P. 141-156.
7. Решедько, Г.К. Особенности определения чувствительности микроорганизмов диско-диффузионным методом / Г.К. Решедько, О.У. Стецюк // *Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия*. – 2001. – Том 3, №4. – С. 348-354.
8. Basic laboratory procedures in clinical bacteriology / J. Vandepitte [et al.] // Geneva: World Health Organization (WHO). – 1991. – P. 121.
9. Приказ Министерства здравоохранения СССР от 22.04.85 №535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» // Сайт «BestPravo.ru – Законодательство России» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://bestpravo.ru/fed1991/data03/tex14204.htm>. – Дата доступа: 14.08.2011.
10. Novel method for detection of b-lactamases by using a chromogenic cephalosporin substrate / H.C. Callaghan [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 1972. – Vol. 1, №4. – P. 283-288.
11. Kirkwood, B. Essentials of Medical Statistics. 2nd edition / B. Kirkwood, J. Sterne // Wiley-Blackwell. – 2001. – P. 512.
12. Исследование природы бета-лактамазной активности сыворотки крови человека / И.В. Жильцов [и др.] // Сборник материалов конференции «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации» (65-я научная сессия сотрудников ВГМУ, 24-25 марта 2010 г.). – Витебск. – 2010. – С. 189-192.
13. Природа бета-лактамазной активности сыворотки крови / И.В. Жильцов [и др.] // Материалы Первого конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням. Журнал инфектол. – 2010. – Том 2, №4. – С. 67-68.

*Поступила 25.07.2011 г.
Принята в печать 02.09.2011 г.*



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011

БЕТА-ЛАКТАМАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА И ЕЕ КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

КУЧКО И.В.*, ЖИЛЬЦОВ И.В.***, ВЕРЕМЕЙ И.С.***, СЕМЕНОВ В.М.***,
ГЕНЕРАЛОВ И.И.***, ЕГОРОВ С.К.**

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра фтизиопульмонологии, *
кафедра инфекционных болезней, **
кафедра микробиологии****

Резюме. В настоящем исследовании продемонстрировано, что сыворотка крови всех больных и здоровых лиц характеризуется наличием определенного уровня бета-лактамазной активности; средний уровень указанной активности составляет 61,2% (95% ДИ: 60,3...62,1), значения данного признака изменяются в диапазоне от 0 до 99,2%. Наблюдается последовательное снижение средних показателей бета-лактамазной активности сыворотки крови в следующем порядке: практически здоровые военнослужащие > больные с различной травматологической патологией > больные аденовирусной инфекцией > больные с острым гнойным тонзиллитом > больные эпидемическим гриппом А (H1N1) > больные с бактериальными пневмониями > больные туберкулезом легких > больные с вирусными менингитами > больные рожистым воспалением > больные с бактериальными менингитами. Сывороточная бета-лактамазная активность у молодых и здоровых лиц значимо выше, чем у больных, а у них, в свою очередь, снижается по мере нарастания тяжести течения и продолжительности заболевания, ввиду чего низкий уровень сывороточной бета-лактамазной активности может служить значимым ($p < 0,001$) независимым прогностическим фактором тяжелого и/или затяжного течения инфекционных заболеваний. Бета-лактамазная активность сыворотки крови не является ответом организма на воздействие бета-лактамов антибиотиков. Применение факторного анализа позволяет выделить группу лиц с тяжелым течением патологического процесса, значительной продолжительностью антибактериальной терапии, частой сменой антибиотиков, нередким назначением антибактериальных препаратов резерва всех групп и высоким уровнем бета-лактамазной активности сыворотки крови.

Ключевые слова: антибиотики бета-лактамного ряда, антибиотикорезистентность, сыворотка крови, бета-лактамазная активность, инфекционные заболевания.

Abstract. In the present study we have demonstrated that blood serum of all sick and healthy individuals is characterized by a certain level of beta-lactamase activity. An average level of this activity was 61,2% (95% CI: 60,3...62,1), and values of this factor ranged from 0 to 99,2%. We observed consecutive decrease of average values of blood serum beta-lactamase activity in the following order: practically healthy conscripts > traumatic pathology patients > adenoviral infection patients > acute purulent tonsillitis patients > patients with the pandemic flu (H1N1, or «swine») > bacterial pneumonia patients > patients with pulmonary tuberculosis > patients with viral meningitis > erysipelas patients > patients with bacterial meningitis. Serum beta-lactamase activity in young and healthy persons is considerably higher than that in sick individuals; in turn, this activity decreases in patients alongside with the increase of disease severity and duration; thus, low level of serum beta-lactamase activity may be used as a reliable ($p < 0,001$) independent prognostic factor of severe and/or protracted course of infectious diseases. Beta-lactamase activity of blood serum isn't a response of an organism to the influence of beta-lactam antibiotics. The use of factor analysis enabled us to reveal the group of patients with severe course of pathologic processes accompanied by significant duration of antibacterial therapy, frequent replacement of antibiotics and frequent administration of the reserve antibacterial preparations of all available groups and high level of beta-lactamase activity of blood serum.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра инфекционных болезней, тел. 8 (0212) 24-33-46 – Жильцов И.В.

Устойчивость бактерий к бета-лактамым антибиотикам и ингибиторам бета-лактамаз – непрерывно растущая проблема [1]. Вероятно, именно поэтому вплоть до настоящего времени антибиотикостойчивость рассматривалась лишь как приспособительная реакция микроорганизмов. При этом исследователи и клиницисты традиционно не принимают во внимание, что человеческий организм, со своей стороны, также небезразличен к введению антибиотиков. Антибиотики, и в том числе бета-лактамы, являются для макроорганизма чужеродными веществами, от которых он стремится освободиться, используя для этого разнообразные механизмы.

Так, общеизвестна система окислительной деградации чужеродных соединений под воздействием системы цитохромов P450 [2]. Существуют и другие пути распада антибиотиков в организме; в частности, показано, что у человека отсутствуют ферменты – аналоги бета-лактамаз [3], но гемолизирующая кровь может разрушать 3-ацетоксиметил-цефалоспорины (цефалотин, цефотаксим) посредством деацетиляции 3-ацетоксиметильной группы [4]. Данное наблюдение показывает, что антибиотики бета-лактамного ряда в принципе могут разрушаться компонентами цельной крови. Кроме того, давно известно, что карбапенемы (в частности, имипенем) разрушаются почечными дегидропептидазами; именно поэтому в состав коммерческого препарата имипенема был введен их ингибитор циластатин [5]. Также было показано, что аналоги карбапенемов (в частности, 2-метилпенем-3-карбоксилатная кислота) разрушаются альбуминами человеческой крови, причем глобулиновая фракция подобной активностью не обладает [6].

Вообще, феномен собственной бета-лактамазной активности человеческой крови известен достаточно давно. Так, в 1972 г. группа исследователей компании Glaxo Research Ltd, изучая свойства недавно синтезированного ими хромогенного цефалоспоринового нитроцефина, описала значимый распад бета-лактамной связи указанного антибиотика под воздействием, в числе прочего, сыворотки человеческой крови, причем было показано,

что данное ее свойство опосредуется в первую очередь альбуминовой фракцией [7]. Тем не менее, углубленное исследование данного феномена на тот момент не производилось, реакция была сочтена неспецифической, и обнаруженное явление было забыто на много лет. В 1994 г. научный коллектив во главе с В. Nerli повторно описал феномен интенсивного распада нитроцефина под воздействием человеческого сывороточного альбумина (ЧСА) [8, 9]. Попытка выявить распад некоторых других антибиотиков цефалоспоринового ряда (в частности, цефтриаксона, цефоперазона и цефсулодина) под воздействием ЧСА не увенчалась успехом, и в результате феномен необычно высокой собственной бета-лактамазной активности человеческой крови остался незамеченным научным сообществом. В 2007 г. явление необычно интенсивного распада нитроцефина под воздействием сыворотки человеческой крови было независимо от других исследований обнаружено нашим научным коллективом [10].

Природа собственной бета-лактамазной активности сыворотки крови никогда и никем подробно не изучалась: до сих пор неизвестны особенности данной активности, ее механизм, а также возможное клиническое значение. Существует предположение, что бета-лактамазная активность сыворотки крови индуцибельна и в значительной мере опосредуется поликлональными иммуноглобулинами, обладающими бета-лактамазной активностью, т.н. абзимами [11]. Наши собственные исследования ранее впервые продемонстрировали феномен образования антител с пенициллиновой активностью у людей *in vivo* при шигеллезах [12], причем у некоторых препаратов иммуноглобулинов уровень данной активности оказался достаточно высоким [13].

Соответственно, целью настоящего исследования было уточнить природу бета-лактамазной активности сыворотки крови и установить ее возможное клиническое значение.

Методы

Проведенное нами клиническое исследование имело «срезовой» (cross-sectional)

дизайн: изучаемый признак – бета-лактамазная активность сыворотки крови – оценивалась одновременно и однократно у всех больных и здоровых лиц, входящих в анализируемые подгруппы. Кроме того, исследование основывалось на пассивном наблюдении за динамикой развития заболевания и эффективностью проводимой антибактериальной терапии (т.н. *observational design*), поскольку никаких тестовых вмешательств, в том числе смены и модификации проводимой терапии, не производилось. Исследование являлось проспективным. Планирование исследования было выполнено в соответствии с действующими международными рекомендациями, утверждающими стандарты доказательной медицины [14]. В дизайне исследования была предусмотрена контрольная группа, составленная из 82 практически здоровых солдат срочной службы, проходящих военную службу в Витебской воздушно-десантной мобильной бригаде. Размер изучаемой выборки определялся в соответствии с общепринятыми рекомендациями [15].

Предварительно проведенные «пилотные» исследования показали, что популяционная средняя уровня бета-лактамазной активности человеческой крови составляет около 59,8% распада внесенного в пробу стандартного количества субстрата-хромогена нитроцефина, а стандартное отклонение (σ) равно 10,97. Желаемый уровень вероятности нулевой гипотезы (p) был принят $< 0,05$, а мощность исследования – не менее 0,8. Клинически значимым отличием бета-лактамазной активности крови в исследуемых группах от «популяционной средней» было признано 5% или более (в соответствии с разрешающей способностью метода детекции). Рассчитанный минимальный размер отдельной группы составляет 40 человек при мощности исследования 0,8 и 53 человека при мощности исследования 0,9. Именно на эти цифры и ориентировались исследователи, набирая больных и здоровых лиц в изучаемые группы.

Поскольку данное исследование не является РКИ и задумывалось с целью оценить распространенность и клиническое значение ранее неизвестного фактора, в дизайне исследова-

ния не планировалось никаких активных вмешательств в естественное течение заболевания и проводимое лечение; соответственно, при распределении больных в группы рандомизация не производилась.

Общее количество учтенных случаев, пригодных для статистической обработки, составило 501. В число указанных лиц вошли: 1) 53 больных рожистым воспалением; 2) 62 больных бактериальными пневмониями; 3) 51 больной аденовирусной инфекцией (АВИ); 4) 19 больных менингитами (9 – вирусными и 10 – бактериальными); 5) 78 больных острым гнойным тонзиллитом; 6) 32 больных эпидемическим гриппом А (H1N1), т.н. «свиным»; 7) в качестве группы сравнения №1 (больные с неинфекционными заболеваниями) – 61 пациент с травмами различной степени тяжести; 8) в качестве группы сравнения №2 (больные, страдающие от тяжелой инфекционной патологии, но никогда не получающие бета-лактамы антибиотиков) – 63 больных туберкулезом легких; 9) в качестве контрольной группы – 82 практически здоровых военнослужащих, проходящих службу в Витебской воздушно-десантной мобильной бригаде.

Больные с инфекционными заболеваниями (рожистое воспаление, эпидемический грипп, аденовирусная инфекция, пневмонии, менингиты, острый гнойный тонзиллит) находились на стационарном лечении в Витебской областной инфекционной клинической больнице (далее ВОКИБ) с октября 2004 г. по август 2010 г. Больные туберкулезом находились на стационарном лечении в Витебском областном клиническом противотуберкулезном диспансере с июня 2009 г. по декабрь 2010 г. Больные с травматологической патологией были госпитализированы в травматологическое отделение больницы скорой медицинской помощи г. Витебска (далее БСМП) с февраля по май 2009 г. Больные эпидемическим гриппом H1N1 были набраны в период пандемии гриппа (с октября по декабрь 2009 г.) на базе респираторных отделений и РАО ВОКИБ.

Формирование опытных групп осуществлялось методом сплошного последовательного включения всех поступающих в соответ-

ствующие стационары больных до достижения заранее определенного размера групп.

Диагностика заболеваний у больных, вошедших в исследование, осуществлялась в соответствии с общими принципами и правилами клинической и лабораторной диагностики, изложенными в клинических протоколах диагностики и лечения инфекционных заболеваний, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь (приказ МЗ РБ №484 от 13.06.2006 г.).

Сыворотка крови больных и здоровых лиц была получена центрифугированием цельной свежеполученной крови, выдержанной в холодильной камере при +4°C в течение 4-6 часов для образования фибринного сгустка; применялось центрифугирование в угловой центрифуге при 3000 об/мин в течение 15 минут. Полученная сыворотка крови сохранялась до момента проведения эксперимента в морозильной камере при -20°C; допускалось только однократное размораживание пробы непосредственно перед экспериментом. Пробы с визуальными признаками гемолиза включались в исследование (ввиду возможности влияния продуктов гемолиза на наличие и выраженность бета-лактамазной активности крови [4]), но учитывались отдельно от остальных.

Для определения и количественной оценки бета-лактамазной активности сыворотки крови мы использовали хроматографическую методику, основанную на изменении окраски синтетического антибиотика цефалоспоринового ряда нитроцефина при распаде его бета-лактамной связи. При этом происходит батохромный сдвиг в хромофорной системе молекулы, и окраска реакционной смеси меняется с желтой на красно-оранжевую. Максимум поглощения продукта реакции меняется с 390 нм на 486 нм, что и делает возможным спектрофотометрическую детекцию бета-лактамазной активности. Показано, что нитроцефин разрушается всеми известными бета-лактамазами [7]. Для проведения экспериментов мы использовали химически чистый нитроцефин производства Calbiochem (кат. № 484400). Бета-лактамазная активность оценивалась в % распада стан-

дартного количества нитроцефина, вносимого в пробу.

Статистический анализ результатов исследования производился при помощи аналитических пакетов Statistica 8.0 и SPSS 19.

В качестве показателей центральной тенденции значений изучаемых признаков использовали среднее арифметическое (М) и/или медиану (Me) с указанием 95% доверительного интервала. При необходимости охарактеризовать разброс значений какого-либо признака указывали его минимальное и максимальное значения, а также первый и третий квартили. Уровень достоверности нулевой гипотезы (р) для принятия решения о значимости полученных результатов во всех тестах был принят равным или менее 0,05. Для выявления корреляционных взаимосвязей мы использовали метод ранговых корреляций Спирмена, для подтверждения достоверности различий изучаемых признаков в независимых выборках – U-тест Манна-Уитни или медианный тест (при попарном сравнении переменных) либо дисперсионный анализ Краскела-Уоллеса (при одновременном сравнении переменных в 3 и более выборках).

Результаты и обсуждение

У всех больных в изученных группах был выявлен тот или иной ненулевой уровень собственной бета-лактамазной активности сыворотки крови. Средний уровень указанной активности вместе с показателями разброса значений (дисперсии) данного признака для каждой из групп больных и здоровых лиц, включенных в настоящее исследование, приведен в таблице 1.

Как видно из таблицы, средний уровень бета-лактамазной активности в большинстве рассматриваемых групп достаточно близок, но разброс отдельных значений при этом весьма велик; при этом наиболее типичные значения активности лежат в интервале 55-65% распада внесенного в пробу нитроцефина. Можно отметить преобладание уровня бета-лактамазной активности в группе практически здоровых военнослужащих над прочими группами, сравнительно низкий уровень активности в

Таблица 1

**Показатели среднего уровня и разброса значений бета-лактамазной активности
сыворотки крови в различных группах больных и здоровых лиц,
входящих в состав исследуемой выборки**

Группа*	n	M	95% ДИ	min	max	25%	Me	75%
1	53	52,3	49,2...55,5	20,9	71,7	46,6	54,9	61,1
2	62	55,9	53,0...58,8	0,0	66,6	55,8	59,5	61,4
3	51	62,9	61,5...64,2	53,1	71,5	59,4	62,8	66,1
4	9	63,6	60,3...67,0	57,1	69,9	60,2	64,6	65,2
5	10	51,6	40,7...62,5	19,6	66,6	38,8	57,9	63,0
6	78	61,1	59,6...62,6	43,7	96,7	57,6	61,2	64,3
7	61	60,1	58,7...61,6	45,1	70,0	56,4	59,7	64,5
8	63	66,0	64,2...67,8	42,7	99,2	63,4	65,6	68,6
9	32	54,3	50,2...58,3	26,7	70,9	49,1	56,7	62,3
10	82	70,5	68,8...72,3	40,4	90,1	67,1	71,9	75,5
Всего	501	61,2	60,3...62,1	0,0	99,2	57,1	62,1	66,8

Примечание: 1 – группа больных рожистым воспалением, 2 – бактериальными пневмониями, 3 – аденовирусной инфекцией, 4 – вирусными менингитами, 5 – бактериальными менингитами, 6 – острым гнойным тонзиллитом, 7 – эпидемическим гриппом А (H1N1), 8 – различной травматологической патологией, 9 – туберкулезом легких, 10 – практически здоровые военнослужащие. М – среднее арифметическое, Me – медиана.

группе больных бактериальными менингитами, значительную дисперсию значений активности в группах больных рожистым воспалением, пневмониями, бактериальными менингитами и туберкулезом легких, и в то же время – незначительный разброс значений активности в группах больных АВИ, острым гнойным тонзиллитом, эпидемическим гриппом А и, в особенности, вирусными менингитами.

Наибольшая бета-лактамазная активность сыворотки крови наблюдалась в группе здоровых военнослужащих – она оказалась значимо выше, чем во всех остальных группах больных, включенных в настоящее исследование.

Последнее место принадлежит группе больных бактериальными менингитами, чья сывороточная бета-лактамазная активность значимо уступает таковой в группах больных АВИ, вирусными менингитами, травматологической патологией и здоровых военнослу-

жащих, и не отличается от активности во всех остальных обследованных группах.

Средние уровни бета-лактамазной активности во всех остальных группах находятся в интервале между вышеуказанными – имеет место последовательное снижение бета-лактамазной активности сыворотки крови в следующем порядке: практически здоровые военнослужащие > больные с травматологической патологией > больные АВИ > больные с острым гнойным тонзиллитом > больные эпидемическим гриппом А (H1N1) > больные с бактериальными пневмониями > больные туберкулезом легких > больные вирусными менингитами > больные рожей > больные бактериальными менингитами. Соответственно, можно предварительно заключить, что бета-лактамазная активность у молодых и здоровых индивидуумов значимо выше, чем у больных, а у них, в свою очередь, снижается по мере нарастания тяжести течения и продол-

жительности заболевания; при инфекционных заболеваниях бета-лактамазная активность значимо ниже, чем при травматологических.

Корреляционный анализ показал наличие статистически значимых корреляций между уровнем бета-лактамазной активности сыворотки крови и рядом показателей, характеризующих течение изучаемых заболеваний и особенности проводимой антибактериальной терапии.

Анализ вышеприведенных корреляционных зависимостей показывает:

1. Уровень сывороточной бета-лактамазной активности обратно пропорционален возрасту лиц, включенных в исследование ($R=-0,395$);

2. Наличие у больного рожи, пневмонии, эпидемического гриппа А приводит к относительному снижению бета-лактамазной активности сыворотки крови, в то время как наличие туберкулеза легких – к повышению; наиболее же высокий уровень активности наблюдается у здоровых военнослужащих;

3. Уровень бета-лактамазной активности обратно коррелирует с клиническими показателями, характеризующими тяжесть течения инфекционных заболеваний – уровнем лихорадки при поступлении в стационар, продолжительностью лихорадочного периода, продолжительностью госпитализации, наличием тяжелого течения соответствующих болезней; налицо также прямая корреляция с легким течением инфекционных заболеваний;

4. Помимо вышеприведенного, существует обратная зависимость между уровнем сывороточной бета-лактамазной активности и рядом лабораторных показателей, характеризующих тяжесть течения инфекционных заболеваний, в частности, количеством лейкоцитов, процентным содержанием палочкоядерных нейтрофилов, уровнем нейтрофилеза, показателем СОЭ, и, кроме того, обратная корреляция с уровнями общего белка, глюкозы и мочевины крови. При этом имеет место прямая взаимосвязь между выраженностью изучаемой активности и концентрацией сывороточного альбумина;

5. Наблюдается ряд обратных зависимостей между уровнем бета-лактамазной актив-

ности крови и характеристиками проводимой больным антибактериальной терапии, в частности, числом замен схем терапии, количеством одновременно назначенных антибиотиков, продолжительностью антибактериальной терапии, фактом назначения и продолжительностью лечения антибиотиками резерва, как относящимися, так и не относящимися к классу бета-лактамов.

Помимо этого, существуют корреляции между уровнем сывороточной бета-лактамазной активности и назначением некоторых антибактериальных препаратов, в частности, амоксициллина (прямая зависимость), а также цефотаксима, цiproфлоксацина и левофлоксацина (обратная зависимость). Следует заметить, что амоксициллин – антибиотик для перорального приема, назначаемый либо для лечения нетяжелых бактериальных инфекций (обычно – амбулаторного), либо для долечивания; при этом цефотаксим и цiproфлоксацин – антибиотики первой линии, нередко назначаемые в составе стартовой схемы терапии при большинстве бактериальных инфекций, за исключением наиболее тяжело протекающих, а левофлоксацин – антибиотик ближнего резерва, обычно назначаемый при тяжелом течении соответствующих заболеваний (как правило, пневмоний) в качестве стартового препарата.

При этом наблюдаемые корреляции в основном слабые ($|R|=0,12 \dots 0,32$), но статистически высокозначимые (в большинстве случаев $p<0,0001$), что доказывает реальность существования выявленных зависимостей.

Резюмируя, можно отметить, что высокая бета-лактамазная активность сыворотки крови скорее сопутствует легкому течению инфекционных заболеваний либо полному здоровью, причем выше при вирусных заболеваниях, чем при бактериальных; в то же время, низкий уровень сывороточной бета-лактамазной активности с большой определенностью сопровождает тяжелое течение бактериальных инфекций, о чем ясно свидетельствуют значимые обратные корреляции между уровнем бета-лактамазной активности и вышеперечисленными показателями, характеризующими тяжесть течения инфекционных за-

болеваний, включая количество одновременно назначенных антибиотиков, число замен антибактериальной терапии, факт назначения больному антибиотиков резерва, продолжительность госпитализации и т.д.

Помимо этого, анализ клинико-лабораторных данных не вносит ясность в природу бета-лактамазной активности сыворотки крови, что наводит на мысль о полифакторности данного феномена.

Тем не менее, очевидно, что бета-лактамазная активность сыворотки крови явно не является ответом организма на воздействие терапии бета-лактамами антибиотиками – ее уровень снижается с возрастом (в противном случае наблюдалась бы обратная тенденция). Более того, уровень активности ниже при тяжелом течении бактериальных инфекций, когда больной, как правило, получает больше бета-лактамов антибиотиков и в более высоких дозах. Складывается впечатление, что уровень бета-лактамазной активности сыворотки крови является индивидуальным признаком, зависящим от состояния и особенностей конкретного организма; он медленно снижается с течением жизни (и быстро – при тяжелых инфекционных заболеваниях); антибиотики бета-лактамовой группы определенно не являются индукторами бета-лактамазной активности крови.

Если из совокупной выборки выделить группу больных с несомненной бактериальной патологией, гарантированно получавших курс антибактериальной терапии с обязательным присутствием в схеме лечения бета-лактамов антибиотиков (больные рожистым воспалением, пневмониями и бактериальными менингитами, $n=125$), и провести такой же корреляционный анализ в этой подгруппе, то окажется, что выявляемые при этом закономерности носят тот же характер, с поправкой на уровень значимости, снижающийся пропорционально уменьшению размера анализируемой выборки. Можно сделать вывод, что высокий уровень бета-лактамазной активности крови определенно соответствует более легкому течению бактериальных инфекций, и наоборот.

Указанное заключение подтверждается данными ROC-анализа, согласно которым,

уровень бета-лактамазной активности сыворотки крови более 49,7% предсказывает продолжительность госпитализации больного менее 9 суток с чувствительностью 100% и специфичностью 86,5%, при этом площадь под кривой (AUC) равна 0,972 (95% ДИ: 0,897...0,996), $p<0,0001$.

При помощи ROC-анализа показано также, что уровень сывороточной бета-лактамазной активности может служить значимым ($p<0,001$) независимым прогностическим фактором тяжелого и/или затяжного течения вышеперечисленных инфекционных заболеваний. Так, при уровне активности менее 47,07% продолжительность лихорадочного периода у больных составляет более 10 суток (чувствительность 77%, специфичность 91,6%), а менее 41,8% – более 15 суток (чувствительность 100%, специфичность 94,1%). Обратно вышесказанному, уровень бета-лактамазной активности крови выше 64,6% предсказывает наличие полного здоровья у испытуемого с чувствительностью 85,4% и специфичностью 96,0% (AUC=0,932, 95% ДИ: 0,891-0,974, $p<0,0001$).

Тем не менее, нельзя не учитывать крайнюю неоднородность анализируемой выборки, которая была составлена из 10 сравнимых по размеру групп, включающих больных с широким спектром инфекционной и неинфекционной патологии, а также практически здоровых лиц. Существует специальный метод статистической обработки, основанный на анализе корреляционных матриц и предназначенный для вычленения общих группирующих признаков (т.н. «факторов») в изначально неоднородных выборках – т.н. факторный анализ. В результате применения данного метода статистической обработки данных оказалось, что значительная часть ($\approx 60\%$) анализируемой выборки отчетливо подразделяется на три неодинаковых группы:

1) Группа 1 – лица всех возрастов с различными уровнями бета-лактамазной активности сыворотки крови, характеризующиеся преимущественно тяжелым течением заболеваний, значительной продолжительностью госпитализации и антибактериальной терапии, большим количеством одновременно

назначенных антибиотиков, значительным числом замен схем антибактериальной терапии, частым назначением бета-лактамов и других антибиотиков резерва;

2) Группа 2 – пациенты с низкими уровнями сывороточной бета-лактамазной активности, преимущественно пожилого возраста, с высоким уровнем СОЭ при нормальном количестве лейкоцитов в ОАК, течение заболеваний у них легкое или среднетяжелое, продолжительность госпитализации и антибактериальной терапии сравнительно невелика, смены терапии редки, одновременно назначается небольшое количество антибиотиков, антибиотики резерва всех классов назначаются эпизодически;

3) Группа 3 – лица с высоким уровнем бета-лактамазной активности сыворотки крови, молодые, с некоторой тенденцией к лейкоцитозу в ОАК при нормальном уровне СОЭ; течение заболеваний у них, как и в предыдущей группе, легкое или среднетяжелое, продолжительность госпитализации и антибактериальной терапии сравнительно невелика, смены терапии редки, одновременно назначается небольшое количество антибиотиков, антибиотики резерва всех классов назначаются эпизодически.

Если изложить результаты факторного анализа в сжатой форме, то окажется, что в анализируемой выборке выделяются группы: 1) лиц с нетяжелым или среднетяжелым течением соответствующих заболеваний и либо высокой сывороточной бета-лактамазной активностью и молодым возрастом, либо низкой сывороточной бета-лактамазной активностью и пожилым возрастом; 2) лиц с тяжелым течением патологического процесса, значительной продолжительностью антибактериальной терапии, частой сменой антибиотиков, нередким назначением антибактериальных препаратов резерва всех групп и различными уровнями бета-лактамазной активности. Можно предположить, что высокий уровень бета-лактамазной активности крови у таких больных будет препятствовать успешному лечению, снижая эффективность назначаемых им антибактериальных препаратов бета-лактамового ряда.

Заключение

1. Сыворотка крови всех обследованных больных и здоровых лиц характеризуется наличием определенного уровня бета-лактамазной активности; средний уровень указанной активности составляет 61,2% распада внесенного в пробу стандартного количества нитроцефина (95% ДИ: 60,3...62,1), причем значения данного признака изменяются в диапазоне от 0 до 99,2%.

2. Наблюдается последовательное снижение средних показателей бета-лактамазной активности сыворотки крови в следующем порядке: практически здоровые военнослужащие > больные с различной травматологической патологией > больные аденовирусной инфекцией > больные с острым гнойным тонзиллитом > больные эпидемическим гриппом А (H1N1) > больные с бактериальными пневмониями > больные туберкулезом легких > больные с вирусными менингитами > больные рожистым воспалением > больные с бактериальными менингитами. Сывороточная бета-лактамазная активность у молодых и здоровых лиц значительно выше, чем у больных, а у них, в свою очередь, снижается по мере нарастания тяжести течения и продолжительности заболевания.

3. Высокая бета-лактамазная активность сыворотки крови скорее соответствует вирусным заболеваниям, чем бактериальным; в то же время, низкий уровень сывороточной бета-лактамазной активности с большой определенностью соответствует тяжелому течению бактериальных инфекций.

4. Бета-лактамазная активность сыворотки крови не является ответом организма на воздействие бета-лактамовых антибиотиков. Наиболее вероятно, что уровень сывороточной бета-лактамазной активности является индивидуальным признаком, зависящим от состояния и особенностей конкретного организма; он медленно снижается с течением жизни, быстро – при тяжелых инфекционных заболеваниях, но антибиотики бета-лактамового ряда не являются непосредственными индукторами данного феномена.

5. Применение специальных статисти-

ческих методов обработки данных выявляет наличие в анализируемой выборке следующих групп: А) лица с нетяжелым или среднетяжелым течением соответствующих заболеваний и либо высокой сывороточной бета-лактамазной активностью и молодым возрастом, либо низкой сывороточной бета-лактамазной активностью и пожилым возрастом; В) лица с тяжелым течением патологического процесса, значительной продолжительностью антибактериальной терапии, частой сменой антибиотиков, нередким назначением антибактериальных препаратов резерва всех групп и различными уровнями бета-лактамазной активности. Можно предположить, что высокий уровень бета-лактамазной активности крови у больных из группы В будет препятствовать успешному лечению, снижая эффективность назначенных им антибактериальных препаратов из группы бета-лактамов.

7. Низкий уровень сывороточной бета-лактамазной активности может служить значимым ($p < 0,001$) независимым прогностическим фактором тяжелого и/или затяжного течения инфекционных заболеваний.

Литература

1. Helfand, M.S. Beta-lactamases: a survey of protein diversity / M.S. Helfand, R.A. Bonomo // *Curr. Drug Targets. Infect. Disord.* – 2003. – Vol. 3, №1. – P. 9-23.
2. Pea, F. Pharmacokinetic aspects of treating infections in the intensive care unit: focus on drug interactions / F. Pea, M. Furlanut // *Clin. Pharmacokinet.* – 2001. – Vol. 40, №11. – P. 833-868.
3. Catalytic mechanism of an abzyme displaying a beta-lactamase-like activity / B. Avalle [et al.] // *Appl. Biochem. Biotechnol.* – 2000. – Vol. 83, №1-3. – P. 163-169.
4. Walter, E. Hydrolysis of 3-Acetoxymethyl Cephalosporins by Lysed Whole Blood / E. Walter Wright, A. Judith Frogge // *Antimicrobial Agents And Chemotherapy.* – 1980. – Vol. 17, № 1. – P. 99-100.
5. Moellering, R.C. The carbapenems: new broad spectrum beta-lactam antibiotics / R.C. Moellering, G.M. Eliopoulos, D.E. Sentochnik // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1989. – Vol. 24, Suppl. A. – P. 1-7.
6. An investigation of the destruction of the beta-lactam ring of penems by the albumin drug-binding site / H. Bruderlein [et al.] // *Can. J. Biochem.* – 1981. – Vol. 59, №10. – P. 857-866.
7. Novel method for detection of b-lactamases by using a chromogenic cephalosporin substrate / H.C. Callaghan [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy.* – 1972. – Vol. 1, №4. – P. 283-288.
8. Nerli, B. An unknown hydrolase activity of human serum albumin: beta-lactamase activity / B. Nerli, F. Garsna, G. Picy // *Biochem. Mol. Biol. Int.* – 1995. – Vol. 37, №5. – P. 909-915.
9. Nerli, B. Evidence of human serum albumin beta-lactamase activity / Nerli B., Picy G. // *Biochem. Mol. Biol. Int.* – 1994. – Vol. 32, №4. – P. 789-795.
10. Необычно высокий уровень распада антибиотиков бета-лактаманной группы в человеческой плазме и сыворотке крови / И.В. Жильцов [и др.] // *Материалы Евро-Азиатского Конгресса по инфекционным болезням.* – Витебск, 2008. – Том 1. – С. 85-86.
11. Jerne, N.K. Towards a network theory of the immune system / N.K. Jerne / *Ann. Immunol. (Inst. Pasteur).* – 1974. – Vol. 125, №1-2. – P. 373-389.
12. Жильцов, И.В. Выявление абзимов с пенициллиназной активностью в сыворотке крови больных шигеллезами / И.В. Жильцов, И.И. Генералов, В.М. Семенов // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* – 2004. – №3 – С. 90-93.
13. Особенности «биологической» антибиотикоустойчивости при шигеллезах: выявление in vivo поликлональных IgG, обладающих пенициллиназной активностью / И.В. Жильцов [и др.] // *Медицинская панорама.* – 2006. – №5, Том 62. – С. 46-48.
14. Жильцов, И.В. Дизайн биомедицинских исследований / И.В. Жильцов, В.М. Семенов // Витебск, издательский отдел УО ВГМУ. – 2010. – 93 с.
15. Giesecke, J. Modern infectious disease epidemiology, second edition / J. Giesecke // Publishing House «Hodder Arnold». – 2002. – P. 224-226.

Поступила 27.07.2011 г.

Принята в печать 02.09.2011 г.

© МАЛИНОВСКАЯ И.И., 2011

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ

МАЛИНОВСКАЯ И.И.

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск

Резюме. Целью исследования было изучение эффективности интравитреального введения бевацизумаба при лечении различных морфологических типов рефрактерного диабетического макулярного отека по данным оптической когерентной томографии.

В ретроспективное исследование включены 58 глаз (48 пациентов) с рефрактерным диабетическим макулярным отеком (ДМО). Согласно данным оптической когерентной томографии (ОКТ) заднего отрезка глаза пациенты разделены на три группы: с диффузным губкообразным утолщением сетчатки, кистовидным макулярным отеком, серозной отслойкой нейроэпителия сетчатки.

Установлено, что интравитреальное введение бевацизумаба эффективно при всех трех типах ДМО. Прогноз положительного исхода зависит от остроты зрения до лечения.

Эффективность интравитреального введения бевацизумаба в лечении ДМО не зависит от его морфологического типа и начальной центральной толщины сетчатки. Начальная острота зрения имеет сильную положительную корреляцию с конечной остротой зрения и является прогностическим фактором, влияющим на получение высокой остроты зрения после лечения.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек, ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов, антиангиогенная терапия, оптическая когерентная томография.

Abstract. The purpose of this research was to study the efficacy of intravitreal bevacizumab administration in the treatment of various morphological types of refractory diabetic macular edema (DME) according to the data of optical coherence tomography (OCT).

In this retrospective study 58 eyes (48 patients) with refractory DME were included. According to OCT data patients were divided into three groups: with diffuse spongiform retinal swelling, cystoid macular edema and serous neuroepithelial retinal detachment.

It was determined that intravitreal bevacizumab injections were effective in all three types of DME. The final result depended on visual acuity before treatment.

It can be concluded that the efficacy of intravitreal bevacizumab injections in refractory DME treatment doesn't depend on its morphological type and initial central retinal thickness. Initial visual acuity has a strong positive correlation with final visual acuity and is an important predictor of high visual acuity after treatment.

Диабетический макулярный отек (ДМО) – прогностически неблагоприятное проявление диабетической ретинопатии [1]. До настоящего времени точный пато-

генез его не известен, однако большинство авторов указывают на его полиэтиологичный характер. Основными причинами развития ДМО считают патологические изменения внутреннего и наружного гемато-ретиального барьера, который находится в области контакта эндотелиальных клеток ретинальных капилляров и пигментного эпителия сетчатки, соответственно [2]. Кроме того, ключевую

Адрес для корреспонденции: 220014, г. Минск, ул. Щорса, 3-42, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования». Тел. моб. +375 29 687-09-31, e-mail: ophth.malinovskaya@mail.ru – Малиновская И.И.

роль отводят повышению проницаемости измененных ретинальных и вновь образованных сосудов [3], а также тракционному воздействию задней гиаловидной мембраны [4].

Несмотря на то, что в последнее время в литературе появляется значительное количество работ, посвященных разным подходам к лечению ДМО, на сегодняшний день излечить во многих случаях данную патологию не представляется возможным. Так, по данным исследователей ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), у пациентов с «клинически значимым макулярным отеком» фокальная лазерная фотокоагуляция только у 50% пациентов предупреждает умеренную потерю зрительных функций в течение 3 лет [1], при этом повышения остроты зрения удается достичь только у 17% пациентов и достаточно часто сохраняется диффузный макулярный отек [1, 5].

В последнее десятилетие большую роль в патогенезе ДМО уделяют и фактору роста эндотелия сосудов (VEGF). Он способствует повышению проницаемости сосудов и, кроме того, является провоспалительным фактором. Экспрессия VEGF повышается в условиях гипоксии [6]. Молекула повреждает гемато-ретинальный барьер путем разрушения белка окклюдина, который отвечает за плотность связи между эндотелиоцитами и тем самым способствует образованию фенестр между эндотелиальными клетками [7, 8]. Основной изоформой, влияющей на патологический ретинальный ангиогенез и повышение сосудистой проницаемости, является VEGF₁₆₅, в то время как изоформы с меньшей молекулярной массой оказывают влияние на процесс физиологического ангиогенеза [9]. В связи с этим, ингибирование молекулы VEGF является альтернативным методом лечения ДМО. К препаратам, зарегистрированным в РФ, с таким механизмом действия относят бевацизумаб и ранибизумаб.

При изучении морфологических характеристик ДМО по данным оптической когерентной томографии многие авторы выделяют четыре группы патологических изменений: диффузное губкообразное утолщение сетчатки, кистовидный макулярный отек (КМО), серозная отслойка нейрорепарации сетчатки

(ОНС) и тракционный макулярный отек [10]. Однако сравнительные исследования эффективности лечения ДМО при разных морфологических изменениях сетчатки центральной области в международной литературе встречаются достаточно редко.

Цель нашего исследования – изучить эффективность интравитреального введения бевацизумаба при лечении рефрактерного диабетического макулярного отека в зависимости от различных типов морфологических изменений заднего отрезка глаза по данным оптической когерентной томографии.

Методы

В данное ретроспективное исследование были включены 48 пациентов (58 глаз) с пролиферативной и пролиферативной стадиями диабетической ретинопатии, сочетавшихся с рефрактерным ДМО. В нашем исследовании под термином «рефрактерный ДМО» понимали клинически значимый макулярный, устойчивый к проведению не менее 2 сеансов фокальной лазерной коагуляции (ЛК) или модифицированной макулярной ЛК. Оценку состояния макулярной зоны проводили не ранее чем через 3 мес. после окончания сеанса лазерного лечения. Из исследования были исключены пациенты с обширными фиброваскулярными изменениями в стекловидном теле и на сетчатке, глаукомой, гемофтальмом и катарактой, препятствующей проведению биомикроскопии сетчатки и оптической когерентной томографии (ОКТ) заднего полюса, а также пациенты с другими недиабетическими изменениями сетчатки. Критериями включения были: установленный диагноз сахарного диабета I или II типа, центральная толщина сетчатки (ЦТС) в 1 мм зоне по данным ОКТ >212 мкм, возраст пациентов >18 лет.

Всем пациентам выполняли интравитреальные инъекции 1,25 мг в 0,05 мл бевацизумаба. Повторные инъекции осуществляли при рецидиве макулярного отека, сопровождающемся снижением остроты зрения, но не ранее 1 месяца после предыдущей инъекции. Перед исследованием в индивидуальные карты пациента были записаны анамнестические

данные (длительность СД, его коррекция, наличие сопутствующих заболеваний и предыдущей лазерной фотокоагуляции), а также всем пациентам был проведен полный комплекс необходимого офтальмологического исследования, включающий визометрию с максимальной коррекцией, биомикроскопию сетчатки, бесконтактную тонометрию. Оценку состояния макулярной зоны сетчатки проводили на аппарате «Stratus OCT 3000» (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA). Исследование выполняли в условиях медикаментозного мидриаза. При проведении ОКТ использовали два протокола исследования: для количественного определения макулярного отека – «Fast macular thickness map», для качественного анализа – «Radial lines». Согласно различным морфологическим изменениям по данным оптической когерентной томографии заднего отрезка глаза пациенты были разделены на 3 группы: диффузное губкообразное утолщение сетчатки, кистовидный макулярный отек (КМО), серозная отслойка нейроэпителия сетчатки (ОНС). Диффузное губкообразное утолщение сетчатки на ОКТ проявляется снижением оптической плотности в наружных слоях утолщенной сетчатки, а также наличием маленьких полостей, напоминающих губку. КМО характеризуется большими гипорефлективными полостями в центральных отделах сетчатки с разделительной зоной высокой оптической плотности между ними. Серозная отслойка нейроэпителия сетчатки на ОКТ проявляется наличием щелевидного ограниченного оптически прозрачного пространства между слоем нейроэпителия и пигментным эпителием сетчатки в проекции макулы. Пациенты с тракционным воздействием заднего гиалоида или эпиретинальной мембраны на макулярный отек были исключены из данного исследования. Наличие на шести сканах сочетания диффузного утолщения сетчатки с кистозным макулярным отеком или отслойкой нейроэпителия мы классифицировали как кистозный макулярный отек и отслойка нейроэпителия соответственно. При наличии у пациента всех трех томографических признаков он относился к группе отслойки нейроэпителия. Все пациенты подписывали информированное согласие.

При обработке результатов клинического исследования использовали методы непараметрической статистики. Высчитывали медиану (Me) и межквартильный интервал (25/75 процентиль) для характеристики рассеяния в выборке. При сравнении двух зависимых групп применяли критерий Вилкоксона, независимых – критерий Манна-Уитни. Парные исследования при наличии трех независимых групп проводили после проверки их на статистически значимые различия ($p < 0,05$) тестом Крускала-Уоллиса. Корреляционный анализ проводили с применением рангового коэффициента корреляции Спирмена. Все методы обработки данных применяли с использованием пакета Statistica 6.

Результаты и обсуждение

58 глаз (48 пациентов) согласно данным ОКТ распределились по группам следующим образом. В первую группу (диффузное губкообразное утолщение сетчатки) вошло 19 глаз, во вторую группу (КМО) – 21 глаз и в третью (ОНС) – 18 глаз. Средний возраст всех пациентов составил 57,5 [35/63] лет, мужчин было 12 (25%), женщин – 36 (75%). Длительность заболевания сахарным диабетом (СД) составила 15 [11/20] лет. Диагноз I типа СД был выставлен в 18 случаях (31%), II типа – в 40 случаях (69%). В большинстве случаев (40 глаз (69%)) пациентам была выставлена пролиферативная стадия диабетической ретинопатии, в 18 случаях (31%) – непролиферативная. Период наблюдения составил $9,2 \pm 5,3$ месяца ($M \pm SD$). Средний уровень гликированного гемоглобина был определен в 54 случаях и составил 6,9 [6,2/8,4]%. Центральная толщина сетчатки (ЦТС) у всех пациентов перед началом лечения составила 439 [357/552] мкм, а острота зрения по таблице Головина-Сивцева составила 0,2 [0,1/0,3]. По основным характеристикам (возраст, длительность СД, уровень гликированного гемоглобина, острота зрения) пациенты трех групп статистически значимо не отличались. Данные о распределении пациентов по группам представлены в таблице 1. Статистически значимые различия между группами оказались по центральной

Таблица 1

Распределение пациентов по трем группам (разным морфологическим типам ДМО)

	Диффузный губкообразный	Кистовидный	Отслойка НЭ	p
Количество глаз	n = 19	n = 21	n = 18	
Длительность СД, лет	13 [6/15]	15 [10/20]	14,5 [12/19]	0,2
Возраст, лет	61 [55/64]	57 [35/63]	50,5 [29/63]	0,37
HbA1c, %	7 [5,4/8,8]	6,8 [6,5/8,4]	7,2 [6,2/8,4]	0,69
ЦТС, мкм	350 [282/420]	480 [420/584]	503 [410/623]	0,008
Острота зрения	0,15 [0,09/0,45]	0,2 [0,1/0,2]	0,2 [0,1/0,3]	0,28

толщине сетчатки ($p < 0,01$). Попарное их сравнение показало, что у пациентов первой группы ЦТС статистически значимо ниже, чем у пациентов второй и третьей групп ($p < 0,01$), но не различается между второй и третьей группой ($p > 0,05$). Данный факт выглядит достаточно логичным, так как дополнительное скопление жидкости в кистозных полостях (в случаях с КМО) и под нейроэпителием сетчатки (в случае ОНС) закономерно увеличивает толщину сетчатки. Интересным фактом для нас оказалось отсутствие статистически значимых различий между группами по остроте зрения. Однако дисперсия показателя по группам, в частности 75 перцентиль, оказалась выше в группе с диффузным губкообразным утолщением сетчатки (0,45 против 0,2 и 0,3 во второй и третьей группах, соответствен-

но) при относительно одинаковом уровне 25 перцентилей (0,09, 0,1 и 0,1 в трех группах соответственно).

ЦТС к концу периода наблюдения уменьшилась до 309 [243/383] мкм ($p < 0,001$) и распределилась по группам следующим образом: в первой группе составила 271 [227/310], во второй – 328 [265/389], в третьей – 331 [294/454] мкм ($p < 0,05$). Все три группы показали статистически значимое уменьшение ЦТС после лечения. Данные изображены в таблице 2.

Острота зрения между группами статистически значимо не отличалась ни до лечения, ни после него, но мы наблюдали ее увеличение к концу наблюдения до 0,25 [0,1/0,45] ($p < 0,001$). При этом конечная острота зрения повысилась во всех трех группах и составила 0,4 [0,1/0,6] при диффузном губкообразном

Таблица 2

Динамика центральной толщины сетчатки (ЦТС) по группам до и после лечения, Me [25/75 перцентиль]

	Диффузный	Кистовидный	Отслойка НЭ	В трех группах
ЦТС _{до} , мкм	350 [282/420]	480 [420/584]	503 [410/623]	439 [357/552]
ЦТС _к , мкм	271 [227/310]	328 [265/389]	331 [294/454]	309 [243/383]
p _{о-к}	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01

Примечание: ЦТС_{до} – ЦТС до лечения, мкм, ЦТС_к – ЦТС после лечения, мкм.

отеке, 0,2 [0,1/0,4] при кистовидном отеке и 0,275 [0,2/0,4] при серозной отслойке нейроэпителия сетчатки. Изменение остроты зрения оказалось статистически значимым во всех группах, однако наибольших значений достигла в первой группе. Данные изображены в таблице 3.

Таким образом, исследование показало, что интравитреальное введение бевацизумаба при лечении рефрактерного диабетического макулярного отека эффективно при различных его морфологических типах. Однако наи-

большую остроту зрения мы получили при диффузном губкообразном отеке, но при этом различия между группами оказались статистически незначимыми. В связи с этим в нашем исследовании мы попытались найти и другие факторы, влияющие на исход лечения, кроме морфологического типа ДМО по данным ОКТ. С этой целью для проверки гипотезы о влиянии факторов друг на друга был проведен однофакторный анализ ANOVA, который показал наличие влияния начальной остроты зрения на конечную ($F=15,38$;

Таблица 3

Динамика остроты зрения по группам до и после лечения, Ме [25/75 перцентиль]

	Диффузный	Кистовидный	Отслойка НЭ	В трех группах
Острота зрения (о)	0,15 [0,09/0,45]	0,2 [0,1/0,2]	0,2 [0,1/0,3]	0,2 [0,1/0,3]
Острота зрения (к)	0,4 [0,1/0,6]	0,2 [0,1/0,4]	0,275 [0,2/0,4]	0,25 [0,1/0,45]
p_{0-k}	< 0,01	< 0,05	0,01	< 0,01

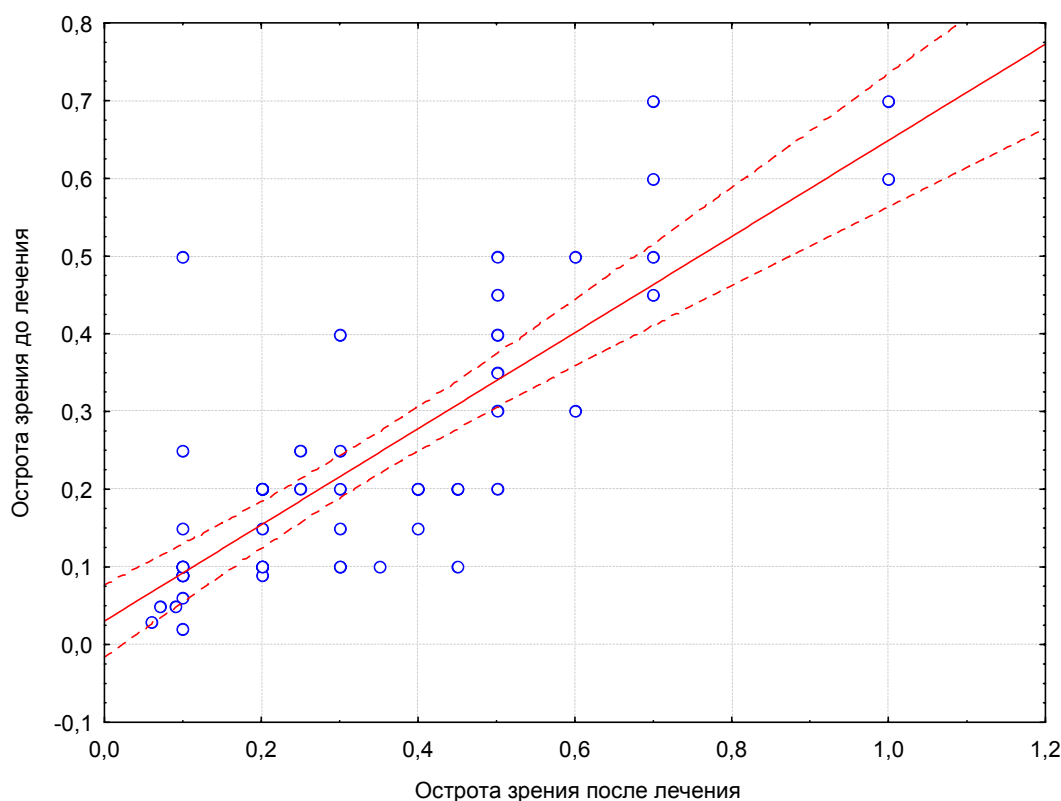


Рис. 1. График рассеяния при анализе корреляционной связи между остротой зрения до и после лечения.

$p < 0,001$) и отсутствие влияния ЦТС до лечения на ЦТС после лечения ($F=1,9$; $p=0,3$). Далее был проведен корреляционный ранговый анализ Спирмена между начальной и конечной остротой зрения, а также начальной и конечной ЦТС для определения характера связи. В результате анализа мы получили сильную положительную корреляцию для остроты зрения $R = 0,78$ ($p < 0,001$), при этом доверительный интервал для него составил 0,65–0,86, и слабую положительную корреляцию для центральной толщины сетчатки $R = 0,29$ ($p < 0,05$), но доверительный интервал для него составил 0,04–0,5. График рассеяния при анализе корреляционной связи между остротой зрения до и после лечения представлен на рисунке 1.

Исследование показало, что прогноз получения пациентом высокой остроты зрения после предложенного нами способа лечения зависит от остроты зрения до лечения: чем она выше в начальной точке исследования, тем лучше окажется после интравитреального введения бевацизумаба. Изменение же ЦТС на фоне лечения не зависит от ее начальных значений.

Заключение

1. Интравитреальное введение бевацизумаба по предложенной нами методике является эффективным при трех морфологических типах рефрактерного ДМО.

2. Центральная толщина сетчатки зависит от морфологического типа ДМО и статистически значимо выше при кистовидном отеке и серозной отслойке нейроэпителия сетчатки ($p < 0,01$) по сравнению с диффузным губкообразным типом отека.

3. Наибольшей остроты зрения после лечения удалось достичь в группе с диффузным губкообразным отеком.

4. Начальная острота зрения имеет силь-

ную положительную корреляцию с конечной остротой зрения ($R=0,78$; $p < 0,001$), то есть является прогностическим фактором, влияющим на получение высокой остроты зрения после лечения. Значение центральной толщины сетчатки до лечения не влияет на эффективность предложенного способа лечения.

Литература

1. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1 / Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group // Arch. Ophthalmol. – 1985. – Vol. 103. – P. 1796–1806.
2. Antcliff, R.J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. / R.J. Antcliff, J. Marshall // Semin Ophthalmol. – 1999. – Vol. 14. – P. 223–232.
3. Ma, J.X. Down-regulation of angiogenic inhibitors: a potential pathogenic mechanism for diabetic complications. / J.X. Ma, S.X. Zhang, J.J. Wang // Curr Diabetes Rev. – 2005. – Vol. 1. – P. 183–196.
4. Montero, J.A. Incomplete posterior hyaloid detachment after intravitreal pegaptanib injection in diabetic macular edema. / J.A. Montero, J.M. Ruiz-Moreno, C. De La Vega // Eur J Ophthalmol. – 2008. – Vol. 18. – P. 469–472.
5. Lee, C.M. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long term visual results. / C.M. Lee, R.J. Olk // Ophthalmology. – 1991. – Vol. 98. – P. 1594–1602.
6. Kaur, C. Early response of neurons and glial cell to hypoxia in the retina. / C. Kaur, V. Sivakumar, W.S. Foulds // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2006. – Vol. 47. – P. 1126–1141.
7. Vascular endothelial growth factor induces VE-cadherin tyrosine phosphorylation in endothelial cells / S. Esser [et al.] // J Cell Sci. – 1998. – Vol. 111. – P. 1853–1865.
8. Proinflammatory cytokines and angiogenic and anti-angiogenic factors in vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy and Eales' disease / P. Murugeswari [et al.] // Retina. – 2008. – Vol. 28. – P. 817–824.
9. VEGF 164 is proinflammatory in the diabetic retina / S. Ishida [et al.] // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2003. – Vol. 44. – P. 2155–2162.
10. Otani, T. Patterns of diabetic macular oedema with optical coherence tomography. / T. Otani, S. Kishi, Y. Maruyama // Am J Ophthalmol. – 1999. – Vol. 127. – P. 688–693.

Поступила 29.03.2011 г.

Принята в печать 02.09.2011 г.

© ИВАНОВ В.С., ЧЕРКАСОВА О.А., 2011

РОЛЬ ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ В ФОРМИРОВАНИИ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ПОЧВЕННОГО ПОКРОВА КОБАЛЬТОМ, МЕДЬЮ, СВИНЦОМ

ИВАНОВ В.С.*, ЧЕРКАСОВА О.А.**

УО «Международный государственный университет им. А.Д. Сахарова»,
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»**,
кафедра общей гигиены и экологии*

Резюме. При исследовании состояния почв города основное внимание уделяется тяжелым металлам как индикаторам загрязнения городской среды. В статье приведены фактические данные мониторинга загрязнения почв г. Витебска тяжелыми металлами (Co, Cu, Pb) за 2009 г. Проанализированы основные источники загрязнения почв города - промышленные предприятия: ОАО «Витебский завод радиодеталей «Монолит», «Витебский опытно-экспериментальный завод» ПО «Союзэнергоавтоматика», ОАО «Витебский завод электроизмерительных приборов», ОАО завод «Визас», ОАО «Витязь», РУП завод «Мегом», ОАО «Керамика», РУП завод «Эвистор». В результате проведенных исследований установлено, что приоритетными загрязнителями почв г. Витебска являются кобальт и свинец, в меньшей степени – медь. Основными источниками поступления тяжелых металлов в окружающую среду являются пыле-газовые выбросы промышленных предприятий по производству радиодеталей, электроизмерительных приборов и станков, котельные и энергетические установки. Необходимо провести комплекс мер, направленных на снижение техногенного загрязнения почв г. Витебска.

Ключевые слова: почва, загрязнение, тяжелые металлы, кобальт, медь, свинец.

Abstract. On researching soil condition of the town great attention is devoted to heavy metals as urban environment pollution indicators. In the article the factual data of monitoring of Vitebsk soil pollution with heavy metals (Co, Cu, Pb) for 2009 are presented. The main sources of city soils pollution - the industrial enterprises: public joint-stock company «Vitebsk radio components plant» Monolit», «Vitebsk pilot-production plant» of industrial association «Soyuz-energoavtomatika», public joint-stock company «Vitebsk electric measuring devices plant», public joint-stock company «Vizas» plant, public joint-stock company «Vityaz», republican unitary industrial enterprise «Megom» plant, public joint-stock company «Ceramics», republican unitary enterprise «Evistor» plant were analyzed. As a result of the conducted studies it has been determined, that cobalt and lead are priority contaminants of Vitebsk soil, copper - to a lesser degree. Dust-gas emissions of the industrial enterprises manufacturing radio components, electric measuring devices and machine-tools, boiler and power installations are the main sources of environmental pollution with heavy metals. It is necessary to realize complex of measures aimed at the decrease of technogenic pollution of soils in the town of Vitebsk.

В почве протекают различные физические, химические и биологические процессы, которые в результате загрязнения нарушаются. Тяжелые металлы, выбрасы-

ваемые в атмосферу в результате технологических процессов от промышленных предприятий, в последствии оседают на земной поверхности и растительности. Основная масса выбросов осаждается в непосредственной близости от источника загрязнения. Вблизи предприятий, которые перерабатывают сырье, содержащее тяжелые металлы и другие загрязняющие вещества в виде примесей, наблюда-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра общей гигиены и экологии, тел. 8 (0212) 37-08-28 – Черкасова О.А.

ется значительное превышение содержания тяжелых металлов в почве по сравнению с фоновыми значениями и другими функциональными зонами. Поступая в почву, большая часть легкоподвижных водорастворимых соединений металлов прочно связывается с органическим веществом и высокодисперсными глинистыми минералами и далее по почвенным горизонтам не мигрируют. Многие тяжелые металлы, такие как медь и цинк, участвуют в биологических процессах и в определенных количествах являются необходимыми для функционирования растений, животных и человека микроэлементами. С другой стороны, тяжёлые металлы и их соединения по пищевым цепям попадают в организм человека и могут оказывать токсическое, канцерогенное и мутагенное действие, а также способны накапливаться в тканях растений, вызывая ряд заболеваний [1, 2].

При исследовании состояния почв города основное внимание уделяется тяжелым металлам как индикаторам загрязнения городской среды. В Беларуси в атмосферу ежегодно выбрасываются автотранспортом и промышленными предприятиями и оседают на земную поверхность медь, цинк, кобальт, свинец и другие элементы, поэтому большой интерес представляет изучение содержания этих элементов в почве, влияние выбросов стационарных источников на загрязнение почв и растений тяжелыми металлами.

Почвенный покров г. Витебска на значительной территории испытывает негативное химическое воздействие в основном промышленного комплекса (стационарные источники), а также выбросов автотранспорта. Верхний почвенный горизонт легко загрязняется и представлен легкопроницаемыми типами почвы (песчаными, супесчаными и легкосуглинистыми), а тяжелые металлы являются одним из основных видов загрязнителей почв г. Витебска по отношению к местным фоновым значениям.

В связи с этим цель исследования - обследование почв г. Витебска на загрязнение токсикантами промышленного происхождения (Co, Cu, Pb) для получения достоверной информации о состоянии почв, оценки и прогноза состояния почв с целью разработки эко-

логически обоснованных рекомендаций по их рациональному использованию и охране. Решение поставленной задачи позволит выявить влияние стационарных источников на загрязнение почв тяжелыми металлами, а также разработать эффективные приемы и методы борьбы по снижению накопления тяжелых металлов в почвах г. Витебска [5].

Методы

В 2009 г. проводилось исследование загрязнения почв на основе определения кислотности (pH), гранулометрического состава и содержания тяжелых металлов (Co, Cu, Pb) в почвенных образцах, отобранных на территории основных источников загрязнения почвы города - промышленных предприятий: ОАО «Витебский завод радиодеталей «Монолит», «Витебский опытно-экспериментальный завод» ПО «Союзэнергоавтоматика», ОАО «Витебский завод электроизмерительных приборов», ОАО завод «Визас», ОАО «Витязь», РУПП завод «Мегом», ОАО «Керамика», РУП завод «Эвистор».

Всего было отобрано 48 почвенных проб, в каждой из которых определялось содержание трех элементов. Вблизи промышленных предприятий закладывались пробные площадки размером 15×15 м, на которых послойно с глубины 0-5 и 5-20 см отбирались точечные пробы. Наблюдению подлежал верхний почвенный горизонт, т.к. он легко загрязняется и представлен легкопроницаемыми типами почвы (песчаными, супесчаными и легкосуглинистыми). Пробные площадки были однородными и сходными по ландшафтно-геохимическим условиям и почвенному покрову. Отбор проб проводился почвенным буром [7]. Образец почвы снабжался непромокаемой этикеткой с указанием номера пробы. В регистрационном журнале записывались следующие характеристики: местоположение точки, направление, элемент ландшафта, дата отбора пробы.

Гранулометрический состав и кислотность (pH) определялись на pH-метре [8].

Исследования по определению валового содержания тяжелых металлов проводи-

лись при УО «МГЭУ А.Д. Сахарова» в «Центре коллективного пользования исследовательским оборудованием и приборами» с применением рентгено-флуоресцентного метода, преимуществами которого являются быстрота, относительная простота исследований и информативность полученных результатов. Так, при минимальной пробоподготовке без разрушения образца в течение 20 минут возможно получить данные о массовой доли более 30 элементов в образце с погрешностью не превышающей 25%.

Полученные результаты сравнивали с ПДК (ОДК) тяжелых металлов в почве в зависимости от типа преобладающей почвы (табл. 1) [9].

Статистическая обработка данных реализована на персональном компьютере IBM Intel Pentium с помощью пакета статистических и графических программ MS Excel 2003, Biostat 4.03. Достоверность различий учитывали при $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Преобладающим типом почвы были смешанные и дерново-подзолистые почвы на супесях со средним содержанием гумуса в исследуемом горизонте (0-20 см) около 0,9-1,7%, что в первую очередь связано с тем, что исследовался верхний слой. Кислотность почвы изменялась в пределах 5,41-8,84 и в среднем составила - 7,08 ед.

Загрязнение почв кобальтом. Результаты обследования почвенного покрова г. Витебска на содержание кобальта вблизи промышленных предприятий по двум обследуемым горизонтам 0-5 см и 5-20 см по состоянию на 2009 г. представлены в таблице 2.

Наибольшее содержание кобальта в верхнем горизонте (0-5 см) достоверно отмечено вблизи следующих предприятий: ОАО «Витязь» - 250,5 мг/кг (12,5 ПДК), ОАО «Керамика» - 211,65 мг/кг (10,58 ПДК), РУПП завод «Мегом» - 162,2 мг/кг (8,1 ПДК).

Максимальные значения элемента в нижнем горизонте (5-20 см) достоверно отмечены вблизи следующих предприятий: РУП завод «Эвистор» - 262,4 мг/кг (13,1 ПДК), ОАО «Керамика» - 211,7 мг/кг (10,6 ПДК), РУПП завод «Мегом» - 127,24 мг/кг (6,36 ПДК).

Превышение значений ПДК кобальта в почве на территории практически всех указанных промышленных предприятий было отмечено в верхнем горизонте (0-5 см) в 100% проб, в нижнем горизонте (5-20 см) - за исключением предприятий ОАО «Витебский завод электроизмерительных приборов», ОАО «Керамика».

Кобальт – относительно распространенный элемент (кларк в земной коре – 18,0 мг/кг, для почв мира – 10,0 мг/кг). Кларк кобальта для дерново-подзолистых почв Беларуси – 7,2 мг/кг [10]. Кобальт относится к числу биологически активных элементов и всегда содержится в организме животных и растений. Вместе с тем повышенное содержание элемента в почве являются токсичными для растительных организмов. В почву соединения кобальта попадают при разложении растительных и животных организмов, а также со сточными водами металлургических, металлообрабатывающих и химических заводов.

Загрязнение почв медью. Результаты обследования почвенного покрова г. Витебска на содержание меди вблизи промышленных

Таблица 1

ПДК (ОДК) тяжелых металлов в почве в зависимости от типа преобладающей почвы, мг/кг

№	Показатель	Тип почвы	pH	Pb	Cu	Co
1.	ПДК (ОДК)	Песчаные, супесчаные	любая среда	32	33	20
2.	ПДК (ОДК)	Суглинистые, глинистые	pH<5,5	32	66	20
3.	ПДК (ОДК)	Суглинистые, глинистые	pH>5,5	32	132	20

Таблица 2

Содержание кобальта в почвах вблизи наиболее загрязненных промышленных предприятий г. Витебска в 2009 г., мг/кг сухого вещества

№	Название предприятия	Слой почвы, см	Среднее значение содержания Со	Пределы вариации содержания Со	Превышение ПДК максимального содержания элемента, кол-во раз	% проб с превышением ПДК (ОДК)
1	Монолит n=5	0-5	51,46	27,2–69,69	3,49 (p<0,05)	100
		5-20	61,03	36,31–72,74	3,64 (p<0,05)	100
2	Опытно-экспериментальный завод n=2	0-5	51,46	27,2–69,69	2,74 (p<0,05)	100
		5-20	51,28	21,95–80,61	4,03 (p<0,05)	100
3	Завод электроизмерительных приборов n=5	0-5	38,21	25,85–46,56	2,33 (p<0,05)	100
		5-20	29,06	17,03–38,79	1,94 (p<0,05)	20
4	Визас n=4	0-5	90,13	54,39–115,08	5,75 (p<0,05)	100
		5-20	89,53	52,47–126,56	6,33 (p<0,05)	100
5	Витязь n=8	0-5	95,88	45,71–250,54	12,53 (p<0,05)	100
		5-20	68,67	27,77–112,04	5,60 (p<0,05)	100
6	Мегом n=7	0-5	90,89	47,16–162,18	8,11 (p<0,05)	100
		5-20	82,3	37,08–127,24	6,36 (p<0,05)	100
7	Керамика n=7	0-5	12,65	48,66–211,65	10,58 (p<0,05)	100
		5-20	63,49	7,58–182,98	9,15 (p<0,05)	14,30
8	Эвистор n=10	0-5	91,12	72,12–106,2	5,31 (p<0,05)	100
		5-20	101,31	41,85–262,41	13,12 (p<0,05)	100

предприятий по двум обследуемым горизонтам 0-5 см и 5-20 см по состоянию на 2009 г. представлены в таблице 3.

Отмечено достоверное превышение ПДК (ОДК) элемента в верхнем горизонте (0-5 см) вблизи следующих предприятий: РУП завод «Эвистор» - 134,8 мг/кг (4,08 ПДК), ОАО «Керамика» - 72,66 мг/кг (2,2 ПДК), РУПП завод «Мегом» - 45,4 мг/кг (1,38 ПДК).

В нижнем горизонте (5-20 см) максимум отмечен вблизи следующих предприятий: РУП завод «Эвистор» - 130,23 мг/кг (3,95 ПДК), ОАО «Витебский завод электроизмерительных приборов» - 48,27 мг/кг (1,46 ПДК), РУПП завод «Мегом» - 35,38 мг/кг (1,07 ПДК).

Превышение значений ПДК меди в почве на территории указанных промышленных предприятий было отмечено в верхнем горизонте (0-5 см) в 60% проб возле РУП завод

«Эвистор», в 20–30% проб возле предприятий ОАО «Витебский завод электроизмерительных приборов», ОАО завод «Визас», РУПП завод «Мегом», ОАО «Керамика»; в нижнем горизонте (5-20 см) в 40% проб возле завода радиодеталей «Монолит», в 20-30% проб возле предприятий ОАО «Витебский завод электроизмерительных приборов», РУПП завод «Мегом», РУП завод «Эвистор».

Медь – относительно распространенный элемент (кларк в земной коре – 0,0047%, для почв мира – 0,002% или 20 мг/кг). Кларк меди для почв Беларуси – 13 мг/кг [10]. Валовое содержание меди в почвах заповедных территорий существенно различается, составляя 3,3 мг/кг в почвах Березинского биосферного заповедника и 15,4 мг/кг в почвах Браславского национального парка. Средневзвешенное содержание меди в почвах Полесской провин-

Таблица 3

Содержание меди в почвах вблизи наиболее загрязненных промышленных предприятий г. Витебска в 2009 г., мг/кг сухого вещества

№	Название предприятия	Слой почвы, см	Среднее значение содержания Cu	Пределы вариации содержания Cu	Превышение ПДК максимального содержания элемента, кол-во раз	% проб с превышением ПДК (ОДК)
1	Монолит n=5	0-5	16,56	9,29 – 29,66	0,90 (p<0,05)	0
		5-20	22,14	11,57 – 34,96	1,06 (p<0,05)	40
2	Опытно-экспериментальный завод n=2	0-5	21,92	19,73 – 24,12	0,73 (p<0,05)	0
		5-20	18,0	17,7 – 18,22	0,55 (p<0,05)	0
3	Завод электроизмерительных приборов n=5	0-5	27,32	12,73 – 37,71	1,14 (p<0,05)	20
		5-20	41,74	10,22 – 48,27	1,46 (p<0,05)	20
4	Визас n=4	0-5	26,96	18,14 – 33,03	1,0 (p<0,05)	25
		5-20	20,6	14,39 – 24,88	0,75 (p<0,05)	0
5	Витязь n=8	0-5	16,3	7,88 – 22,08	0,6 (p<0,05)	0
		5-20	13,85	8,01 – 25,96	0,7 (p<0,05)	0
6	Мегом n=7	0-5	31,17	19,74 – 45,4	1,3 (p<0,05)	28,57
		5-20	27,81	16,73 – 35,38	1,0 (p<0,05)	28,57
7	Керамика n=7	0-5	30,54	7,5 – 72,66	2,20 (p<0,05)	28,57
		5-20	16,33	9,29 – 30,07	0,91 (p<0,05)	0
8	Эвистор n=10	0-5	40,03	17,26 – 134,8	4,08 (p<0,05)	60
		5-20	36,42	13,36 – 130,23	3,95 (p<0,05)	30

ции Беларуси составляет 3 мг/кг [1]. Биологически незаменимый, жизненно важный элемент, необходимый для человека, животных и растений. Источниками поступления меди в окружающую среду являются горно-обогатительные комбинаты, предприятия цветной металлургии, транспорт, производство удобрений и пестицидов, сварка, гальванизация, сжигание топлива. Соединения меди содержатся в выбросах различных производств: электротехнических, нефтехимии, производства красителей, керамики, кожевенных и др. [2].

Загрязнение почв свинцом. Результаты обследования почвенного покрова г. Витебска на содержание свинца вблизи промышленных предприятий по двум обследуемым горизонтам 0-5 см и 5-20 см по состоянию на 2009 г. представлены в таблице 4.

Наибольшее содержание свинца в верхнем горизонте (0-5 см) достоверно отмечено вблизи следующих предприятий: ОАО «Керамика» - 346,49 мг/кг (10,83 ПДК), ОАО «Витебский завод радиодеталей «Монолит» – 179,2 (5,6 ПДК), ОАО «Витебский завод электроизмерительных приборов» – 75,2 мг/кг (2,35 ПДК).

Максимальное содержание свинца в нижнем горизонте (5-20 см) достоверно отмечается вблизи следующих предприятий: ОАО «Витебский завод радиодеталей «Монолит» – 118,04 мг/кг (3,69 ПДК), ОАО «Витебский завод электроизмерительных приборов» – 57,98 мг/кг (1,81 ПДК), ОАО завод «Визас» - 41,86 мг/кг (1,31 ПДК).

Превышение значений ПДК свинца в почве на территории указанных промышленных предприятий было отмечено в верхнем

Таблица 4

Содержание свинца в почвах вблизи наиболее загрязненных промышленных предприятий г. Витебска в 2009 г., мг/кг сухого вещества

№	Название предприятия	Слой почвы, см	Среднее значение содержания Pb	Пределы вариации содержания Pb	Превышение ПДК максимального содержания элемента, кол-во раз	% проб с превышением ПДК (ОДК)
1	Монолит n=5	0-5	79,87	35,87 – 179,2	5,6 (p<0,05)	100
		5-20	78,1	35,28 – 118,04	3,69 (p<0,05)	100
2	Опытно-экспериментальный завод n=2	0-5	25,26	20,17 – 30,35	0,95 (p<0,05)	0
		5-20	21,63	21,4 – 21,86	0,68 (p<0,05)	0
3	Завод электроизмерительных приборов n=5	0-5	42,22	19,64 – 75,2	2,35 (p<0,05)	80
		5-20	33,06	19,67 – 57,98	1,81 (p<0,05)	60
4	Визас n=4	0-5	33,2	22,84 – 45,07	1,41 (p<0,05)	50
		5-20	32,38	26,3 – 41,86	1,31 (p<0,05)	50
5	Витязь n=8	0-5	23,4	19,93 – 26,0	0,81 (p<0,05)	0
		5-20	20,26	11,73 – 28,89	0,90 (p<0,05)	0
6	Мегом n=7	0-5	30,54	35,41 – 119,68	1,11 (p<0,05)	42,85
		5-20	31,24	18,78 – 28,58	0,89 (p<0,05)	0
7	Керамика n=7	0-5	88,9	15,1 – 346,49	10,83 (p<0,05)	42,85
		5-20	18,63	14,81 – 21,47	0,67 (p<0,05)	0
8	Эвистор n=10	0-5	25,69	16,79 – 42,89	1,34 (p<0,05)	20
		5-20	21,31	13,6 – 39,01	1,22 (p<0,05)	10

горизонте (0-5 см) в 100% проб возле ОАО «Витебский завод радиодеталей «Монолит», в 80% проб возле предприятия ОАО «Витебский завод электроизмерительных приборов», в 40–50% проб возле предприятий РУПП завод «Мегом», ОАО «Керамика», ОАО завод «Визас», в 20% проб возле РУП завод «Эвистор»; в нижнем горизонте (5-20 см) в 100% проб возле ОАО «Витебский завод радиодеталей «Монолит», в 50-60% проб возле предприятий ОАО «Витебский завод электроизмерительных приборов», ОАО завод «Визас», в 10% проб возле РУП завод «Эвистор».

Свинец – малораспространенный, давно и широко используемый сильнотоксичный тяжелый металл. Кларк элемента в земной коре – 0,0016%, в почвах мира – 0,001% или 10 мг/кг [10]. Особую опасность для почв пред-

ставляют сточные воды ряда производств: металлургического, металлообрабатывающего, машиностроительного, химического, химико-фармацевтического, нефтехимического, спичечного, фотоматериалов. Среднее содержание свинца в почвах мира оценивается в 25 мг/кг [4]. Региональный кларк свинца в почвах Беларуси – 12 мг/кг [10]. При высоких уровнях свинца в почве возможна аккумуляция свинца в растениях (в листовых овощах, на поверхности корнеплодов), однако этот элемент не накапливается в плодовых частях овощей и фруктов (яблоках, помидорах).

Источники и пути загрязнения городских почв разнообразны. Для г. Витебска основными из них являются промышленные производства, сжигание топлива (стационарными объектами и передвижными средствами)

и коммунально-бытовая деятельность. Значительным источником загрязнения почв города является также сжигание различных видов топлива, в том числе средними и малыми котельными установками, бытовыми печами. При этом поступление загрязняющих веществ в почвы осуществляется как за счет выбросов в атмосферу, так и рассеивания (захоронения) золы и шлаков, последние в наибольшей степени характерны для зон индивидуальной застройки. Следует также отметить, что в бытовых печах сжигается значительная часть бытовых отходов (бумага, загрязненная древесина, упаковочный материал, частично текстиль), во многих случаях именно этим и обусловлены высокие концентрации загрязняющих веществ.

Проанализировав полученные данные по содержанию тяжелых металлов в почве вблизи промышленных предприятий, можно сделать вывод о том, что промышленная зона является самой загрязненной наряду с природной полосой по сравнению с другими функциональными зонами. По данным анализа кобальт и свинец являются приоритетными загрязнителями. Почвенный покров г. Витебска в меньшей степени претерпевает загрязнение от меди в сравнение с другими изучаемыми поллютантами.

В отобранных почвенных образцах промышленной функциональной зоны по сравнению со средними значениями 1980-х и 1990-х гг. (табл. 5) [5] содержание элементов в почве значительно выросло в связи с тем, что в городе наблюдается степенное строительство новых предприятий, заводов и ко-

тельных установок, а также увеличение транспортной нагрузки на урбанизированную территорию. Следствие этого есть закономерность: чем ближе к источнику загрязнения, тем выше содержание химических элементов в почве, а соответственно и в растениях.

Заключение

Важнейшей экологической проблемой является предотвращение загрязнения почв и сохранение почвенного плодородия. Для успешного ее решения необходимо представление о современном состоянии, степени загрязнения почв и приоритетности тех или иных элементов-загрязнителей.

Следовательно, почвенный покров выполняет роль глобального геохимического экрана, задерживающего значительную часть элементов-загрязнителей.

Однако защитная способность почв имеет свои пределы, поэтому охрана почв от загрязнения тяжелыми металлами является актуальной задачей. Для сокращения поступления выбросов металлов в атмосферу необходим постепенный переход производства на замкнутые технологические циклы, а также обязательно применение очистных сооружений.

Проведенные исследования по изучению и оценке состояния геохимического загрязнения почв г. Витебска позволили сделать следующие выводы:

1. Приоритетными загрязнителями почв г. Витебска являются кобальт и свинец, в меньшей степени - медь.

Таблица 5

Содержание химических элементов в почвах г. Витебска в 1980-х и 1990-х гг., мг/кг сухого вещества

Элемент	Среднее значение содержания элемента (1990-е гг.)	Пределы вариации содержания элемента (1990-е гг.)	Фон (1990-е гг.)	Промышленная функциональная зона (1990-е гг.)	Среднее содержание элемента (начало 1980-х гг.)
Co	5,4	(1,1-42,8)	4,6	6,0	4,4
Cu	14,0	(3,6-60,9)	10,5	16,6	16
Pb	17,1	(3,0-235,0)	12,3	20,6	16,5

2. Основными источниками поступления тяжелых металлов в окружающую среду являются пыле-газовые выбросы промышленных предприятий: ОАО «Витебский завод радиодеталей «Монолит», ОАО «Витебский завод электроизмерительных приборов», ОАО завод «Визас», РУПП завод «Мегом», ОАО «Керамика», РУП завод «Эвистор», котельные и энергетические установки. В меньшей степени загрязняют почву предприятия ОАО «Витязь» и «Витебский опытно-экспериментальный завод» ПО «Союзэнергоавтоматика».

В комплекс мер, направленных на снижение техногенного загрязнения почв г. Витебска, целесообразно включить следующее: проводить кардинальные мероприятия путем выноса за его пределы особо опасных производств (цехов); не допускать создания новых экологически опасных производств в черте города; при размещении промышленных объектов вблизи жилых комплексов необходимо учитывать размеры санитарно-защитной зоны предприятия; проводить мероприятия по снижению выбросов на всех предприятиях путем замены устаревших установок по улавливанию и обезвреживанию вредных веществ в отходящих газах, а также путем учета и установления лимитов и спектра тяжелых металлов в выбросах для каждого из производства; в связи со сложившейся промышленной инфраструктурой города и преобладающими во все периоды года, особенно зимой, ветров южных и западных направлений, целесообразно размещение новых жилых микрорайонов и частных секторов вдали от опасных стационарных источников загрязнения атмосферы и с учетом преобладающих ветров; предприятиям рекомендуется осуществлять насаждение лиственных пород деревьев по периметру для меньшего загрязнения прилегающих территорий.

Литература

1. Белоусова, Т.Н. Геохимическое поведение меди в ландшафтах западной части Белорусского Полесья: автореф. дис. ... канд. геол.-минер. наук: 04.00.02 / Т.Н. Белоусова; Ин-т геохимии и геофизики НАН Беларуси. – Минск, 1992. – 20 с.
2. Грушко, Я.М. Вредные неорганические соединения в промышленных выбросах в атмосферу / Я.М. Грушко. – Л.: Химия, 1987. – 160 с.
3. Иванов, В.В. Экологическая геохимия элементов: справочник: в 6 кн. / Под ред. Э.К. Буренкова. – М.: Недра, 1994-1997. – Кн. 4: Главные d-элементы. – 1996. – 416 с.
4. Кабата-Пендиас, А. Микроэлементы в почвах и растениях / А. Кабата-Пендиас, Х. Пендиас. – М.: Мир, 1989. – 439 с.
5. Лукашев, О.В. Ретроспективная оценка загрязнения почв и растительности г. Витебска тяжелыми металлами / О.В. Лукашов, Н.В. Жуковская // Природные ресурсы. – 2006. – №4. – С. 52-57.
6. Охрана природы. Почвы. Общие требования и классификации почв по влиянию на них химических веществ: ГОСТ 17.4.3.06-86, утв. пост. Гос. комитета стандартов Совета Министров СССР 03.11.1986, № 3373. – М.: Изд-во стандартов, 1987. – 4 с.
7. Охрана природы. Почвы. Методы отбора, подготовки проб для химического, бактериологического, гельминтологического анализа: ГОСТ 17.4.4.02-84, утв. пост. Гос. комитета стандартов Совета Министров СССР 19.12.1984, № 4731. – М.: Изд-во стандартов, 1985. – 11 с.
8. Охрана природы. Почвы. Методы определения удельной электрической проводимости, pH и плотного остатка водной вытяжки: ГОСТ 26423-85, утв. пост. Гос. комитета стандартов Совета Министров СССР 08.02.1985, № 283. – М.: Изд-во стандартов. 1985. – 9 с.
9. Перечень предельно допустимых концентраций (ПДК) и ориентировочно допустимых концентраций (ОДК) химических веществ в почве: ГН 2.1.7.12-1-2004, утв. пост. Глав. гос. сан. врачом РБ 25.02.2004, № 28. – Минск, 2004. – 18 с.
10. Петухова, Н.Н. К кларкам микроэлементов в почвенном покрове Беларуси / Н.Н. Петухова, В.А. Кузнецов // Докл. НАН Беларуси. – 1992. – Т. 36. – №5. – С. 461-465.
11. Состояние природной среды Беларуси: Экологический бюллетень 2000 г. / Под ред. В.Ф. Логинова. – Минск: Минсктиппроект, 2001. – 230 с.
12. Gzil, J. Ecological Impact and Remediation of Contaminated Sites Around Lead Smelters in Poland / J.Gzil // Journal of Geochemical Exploration. – 1995. – Vol. 52. – P. 251-258.

Поступила 03.07.2011 г.

Принята в печать 02.09.2011 г.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ СОСТОЯНИЯ СТРЕССА ПАЦИЕНТОВ НА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ОРТОПЕДИЧЕСКОМ ПРИЁМЕ

ЧЕРНЯВСКИЙ Ю.П.*, ДОЛИН В.И.***, СТЕПАНОВ В.Н.***

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра терапевтической стоматологии*,
кафедра общей стоматологии с курсом ортопедической стоматологии**,
ЧУП «Клиника Железновской», г. Новополоцк****

Резюме. В данной работе представлены результаты сравнительной характеристики эффективности препаратов, обладающих анксиолитическим и анальгетическим действием. Целью работы было определение наиболее адекватных фармакологических средств коррекции состояния стресса у пациентов на стоматологическом ортопедическом приёме. Было обследовано 84 пациента на первичном и повторных приемах у врача стоматолога-ортопеда. Возраст пациентов находился в диапазоне от 25 до 72 лет. Последовательно исследовалась эффективность применения препаратов, обладающих анксиолитическим эффектом, таких, как ново-пассит и тенотен, и обладающих выраженным анальгетическим эффектом: метамизол натрия (анальгин) и диклофенак натрия в качестве монопремедикации. Для каждого препарата объём выборки составлял 21 человек. Для определения эффективности препаратов проводилась оценка изменений вегетативных и гемодинамических показателей. В результате исследования установлено, что препарат тенотен обладает выраженным стресс-протекторным действием и превосходит ново-пассит. В свою очередь метамизол натрия обладает большим анальгетическим эффектом нежели диклофенак натрия.

Ключевые слова: диклофенак натрия, метамизол натрия, ново-пассит, ортопедическая стоматология, стресс, тенотен.

Abstract. This paper presents the results of the comparative characteristic of the efficacy of drugs with anxiolytic and analgesic effects. The aim of the study was to determine the most appropriate drugs for correction of dental stress in orthopedic dental patients. We examined 84 patients during the first and repeated visit to a prosthetic dentist. The age of the patients ranged from 25 to 72 years. Successively, we investigated the efficacy of drugs with anxiolytic effects, such as novo-passit and tenoten, and with analgesic effect: metamizol sodium (analginum) and diclofenac sodium. For each drug sample size was 21 people. We evaluated changes in autonomic and hemodynamic indices to determine the efficacy of different drugs. As a result of this study we have found that tenoten has marked stress-protective effect and excels novo-passit. In its turn metamizol sodium has a greater analgesic effect than diclofenac sodium.

Защита психики человека и проблема обезболивания при выполнении небольших по объёму и травматичности манипуляций имеет большое значение, так как

именно малоинвазивные вмешательства имеют место в стоматологической практике [1]. Клинический опыт и данные литературы свидетельствуют об актуальности проблемы стоматофобии, отмечаемой у 84-93% пациентов на стоматологическом приёме [2], причём около 99,9% из них испытывают психоэмоциональное напряжение, сопровождаемое различного рода вегетативными нарушениями.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра терапевтической стоматологии, тел. 8 (0212) 26-12-35 – Чернявский Ю.П.

Основной причиной неблагоприятных последствий состояния стресса являются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, связанные с чрезмерным психоэмоциональным напряжением [1].

В настоящее время увеличивается количество стоматологических больных, испытывающих состояние тревожности перед стоматологическим ортопедическим вмешательством. Нарушение функций жевания, речи и эстетических норм влечет за собой депрессивные и депрессивноподобные состояния у будущих пациентов [3]. Многие больные, обращающиеся за помощью к ортопеду-стоматологу, испытывают выраженное эмоциональное напряжение.

Стоматологические методы лечения к настоящему времени не имеют четкой общепринятой концепции защиты пациента от страха и боли на амбулаторном приеме. Местные анестетики, несмотря на все свои преимущества, не обеспечивают полной анестезии из-за отсутствия взаимодействия с медиаторами боли (аллогенами) [4]. Использование общей анестезии в амбулаторной практике связано с риском возникновения осложнений от применяемых лекарственных средств. При этом этот риск многократно превышает риск самого вмешательства [5]. Наименее изученным остаётся применение седации в сочетании с различными способами анальгезии. Аналгоседация в настоящее время является наиболее перспективным направлением в плане фармакологической коррекции состояния стресса [1]. После анализа рынка фармакологических средств Республики Беларусь для сравнительного исследования были выбраны следующие препараты, обладающие анксиолитическим эффектом: ново-пассит и тенотен, и обладающие анальгетическим эффектом: метамизол натрия и диклофенак натрия.

Ново-пассит относится к числу лидеров по востребованности населением и врачами среди фитопармацевтических средств седативного действия (IVAX Pharmaceuticals s.r.o., Чешская Республика Р. № 2332/97/02/05/07). В состав препарата входит гвайфенезин (4,0 г на 100 мл раствора) и суммарный растительный экстракт (7,75 г на 100 мл раствора).

Терапия ново-пасситом способствует редукции тревожных расстройств, в особенности у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Это выражается позитивным влиянием на липопротеидный обмен и состояние сосудистой стенки, коронаролитическим действием, улучшением функционирования систем антиоксидантной защиты [6]. В связи со сбалансированной антидепрессивной активностью при отсутствии выраженных побочных эффектов, высокой безопасностью, удобством титрации дозы препарат может использоваться в амбулаторной практике, а также в комплексной терапии пожилых больных, преобладающих на стоматологическом ортопедическом приеме [7].

Препарат тенотен представляет собой аффинно очищенные антитела к мозгоспецифическому белку S-100 в сверхмалых дозах (НПФ «Материя Медика Холдинг», Российская Федерация. Р. № 8016/07) и доступен в аптечной сети Республики Беларусь. Будучи дневным анксиолитиком с активирующим противоастеническим эффектом, обладает рядом преимуществ, главные из которых – отсутствие побочных эффектов, седации, миорелаксации. Тенотен обладает способностью устранять тревогу, беспокойство, напряжение в отношении поливозрастного контингента лиц, в том числе с сопутствующими соматическими заболеваниями [8].

Препарат эффективен на амбулаторном стоматологическом приеме [2].

У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, преобладающих на стоматологическом ортопедическом приеме, анксиолитический эффект наступает спустя 15-20 мин. после его применения [9].

Метамизол натрия (Анальгин) (Беларусь. Р. №10/11/313) относится к группе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) со слабой противовоспалительной активностью и мощным анальгетическим эффектом. По фармакологическим механизмам действия метамизол натрия относится к группе неселективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ). Анальгетический эффект препарата обусловлен, преимущественно, нарушением проведения болевых импульсов в спин-

ном мозге. В отличие от других НПВП обладает спазмолитической активностью. Быстро и практически полностью всасывается. Период полувыведения – 2,5 часа [10].

Основные опасения в отношении метамизола натрия связаны с высоким риском развития агранулоцитоза. По заключению экспертов ВОЗ, «кратковременное применение метамизола у больного без аллергии к нему вряд ли приведет к развитию значимых токсических эффектов, для появления которых нужны либо большие разовые дозы, либо неоднократный повторный его прием в течение определенного промежутка времени» [11].

Диклофенак натрия обладает значительным анальгетическим эффектом и относится к группе НПВП с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-1 [10]. Является быстродействующим и быстровыводящимся средством. Диклофенак может являться препаратом выбора у пациентов, нуждающихся в лечении НПВП и имеющих фактор риска тромбоза, так как обладает рядом преимуществ по сравнению с селективными ингибиторами ЦОГ-2 [12].

Клинические исследования сравнения длительного применения селективных и неселективных ингибиторов ЦОГ свидетельствуют о равновероятном риске возникновения побочных эффектов со стороны ЖКТ вне зависимости от группы НПВП [13].

Целью нашего исследования является определение наиболее адекватных фармакологических средств коррекции состояния стресса у пациентов на стоматологическом ортопедическом приёме.

Применение новых методик психокоррекции является важным разделом макротехнологии «Реабилитация пациентов и инвалидов» в соответствии с указом президента РБ № 378 от 22.07.2010 «Структура приоритетных направлениях научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2011 – 2015 годы».

Методы

Исследование проводилось на базе кафедры общей стоматологии с курсом ортопедической стоматологии УО «Витебский госу-

дарственный медицинский университет», а также на базе УЗ «Витебская областная стоматологическая поликлиника». Обследовано 84 пациента на первичном и повторных приемах у врача стоматолога-ортопеда. Возраст пациентов находился в диапазоне от 25 до 72 лет. Последовательно исследовалась эффективность применения препаратов, обладающих анксиолитическим эффектом, таких, как ново-пассит и тенотен, и НПВП, обладающих выраженным анальгетическим эффектом: метамизола натрия (анальгина) и диклофенака натрия в качестве монопремедикации. Для каждого препарата объём выборки составлял 21 человек.

На начальном этапе исследования проводилась оценка уровня тревожности, основанная на поведении больных. На втором этапе пациентам, впервые пришедшим на приём к стоматологу-ортопеду, лечащим врачом проводились сбор анамнеза, этапы объективного и субъективного обследования, постановка диагноза и выбор тактики лечения.

Обязательными пунктами субъективного обследования являлись паспортная часть, показатели роста и веса, со слов пациентов; а также информация о показателях «рабочего» давления, уровне АД, при котором пациент чувствует себя комфортно. При сборе анамнеза мы учитывали также наличие общесоматических заболеваний и непереносимость отдельных компонентов препаратов. При наличии у пациентов противопоказаний к приёму того или иного препарата им премедикация не проводилась.

При решении о протезировании несъёмными конструкциями с пациентами проводилась мотивационная беседа, в ходе которой, в зависимости от исследуемой группы, предлагалось за 20 минут до начала лечения принять либо 5 мл. препарата ново-пассит внутрь, либо 200 мг. препарата тенотен для рассасывания, либо 12,5 мг/кг массы тела метамизола натрия в виде 50% раствора внутрь, либо 50 мг. диклофенака натрия внутрь. Также оговаривалось с пациентом разрешение на проведение кардиоинтервалографии, пульсометрии и измерение артериального давления мемб-

ранным тонометром методом Н.Д. Короткова. В случае согласия – в амбулаторной карте, помимо разрешения на проведение лечения, лечащим врачом-стоматологом указывалось согласие на использование одного из названных препаратов, в качестве монопремедикации.

Пациентам не проводилось инъекционного обезболивания.

Проведение исследования складывалось из трёх последовательных этапов:

1. Премедикация проводилась в каждой группе за 20 мин. до начала лечебных ортопедических манипуляций с использованием исследуемых препаратов.

2. Измерение гемодинамических и вегетативных показателей перед началом проведения лечебных манипуляций.

3. Измерение гемодинамических и вегетативных показателей во время проведения лечения.

Всем пациентам выполнялись аналогичные виды манипуляций (препарирование зубов под несъёмные виды конструкций, примерка искусственных коронок, примерка мостовидных протезов).

Для оценки состояния вегетативной нервной системы (ВНС) и гемодинамики использовался метод кардиоинтервалографии. Запись ЭКГ проводилась в мониторном отведении массивом 50 интервалов в каждом исследовании аппаратом ЭК1Т-03М. Анализ изменений частоты сердечного ритма проводился методом вариационной пульсометрии, так как он является наиболее распространённым методом математического анализа сердечного ритма и относится к методам исследования общей вариабельности сердечного ритма.

Мода (Мо) рассчитывалась по формуле (1):

$$Mo = 0,02 \text{ сек.} \times \text{наиболее часто встречающийся кардиоинтервал} \quad (1)$$

Амплитуда моды (АМо) отображала процентное отношение моды к общему массиву.

Вариационный размах (ДХ) рассчитывали по формуле (2):

$$ДХ = (\max. - \min.) \times 0,02 \text{ сек.} \quad (2)$$

Индекс напряжения (ИН) – по формуле (3):

$$ИН = АМо/2 \times Мо \times ДХ \quad (3)$$

Вазопрессорные реакции оценивали по изменению систолического (АДС) и диастолического (АДД) артериального давления, а также среднего артериального давления (САД), которое рассчитывали по формуле Богера и Вецлера (4).

$$САД = (0,42 \times АДС) + (0,58 \times АДД) \quad (4)$$

Частота сердечных сокращений (ЧСС) рассчитывалась по формуле (5):

$$ЧСС = 60 \text{ сек.} / Мо \quad (5)$$

Рассчитывался индекс потребления кислорода миокардом (ИПКМ) – по формуле (6):

$$ИПКМ = АДС \times ЧСС \times 10^{-3} \quad (6)$$

Для обработки данных на персональном компьютере использовался пакет программ статистического анализа «STATISTICA» 6.0. Данные были обработаны статистически с применением параметрического критерия Стьюдента (t-критерия) для независимых выборок.

Результаты и обсуждение

На основании произведённых измерений на этапе проведения ортопедических манипуляций можно отметить, что со стороны показателей вегетативной нервной системы (ВНС) и гемодинамики происходили следующие изменения при применении препаратов ново-пассит и тенотен (табл. 1).

Индекс напряжения при применении тенотена статистически достоверно возрастал до 108,1% ($p < 0,05$). Данный показатель свидетельствовал о стабильности ВНС в условиях применения тенотена. Изменения ИН, его резкое возрастание до 173,8% по отношению к исходному, отражало отсутствие выраженного вазолитического эффекта при применении ново-пассита. Мода в группах незначительно уменьшалась до 95,6 при применении тенотена и до 95 при применении ново-пассита. Данный показатель не отражал преиму-

Таблица 1

**Изменение ряда показателей ВНС и гемодинамики во время лечения
(в % к исходному) при премедикации тенотеном и ново-пасситом**

Показатель	Тенотен	Ново-пассит	P
ИН	108,1±7,6	173,8±21,3	P<0,05
Мо	95,6±2,0	95,0±3,4	-
АМо	98,7±7,1	116,0±7,1	-
ΔХ	168,9±37,6	123,1±12,7	P<0,05
ЧСС	103,7±2,4	103,3±7,3	-
ИПКМ	108,4±3,4	115,4±5,4	-
АДС	102,4±1,6	107,7±2,6	P<0.05
АДД	106,9±1,8	106,3±2,3	-
САД	104,9±1,3	106,5±1,9	-

Примечание: P – достоверность различий одного признака между группами, t-тест для независимых выборок.

ществ того или иного препарата в плане вегетативной стабилизации. Амплитуда моды у пациентов, получавших тенотен, достоверно уменьшалась до 98,7 % по отношению к исходным данным ($p<0,05$), а в другой группе – возрастала до показателя 116%. Вариационный размах статистически достоверно расширялся до 168,9% по отношению к исходному этапу в группе пациентов ($p<0,05$), принимавших тенотен; по сравнению с увеличением данного показателя при применении ново-пассита до 123,1%. Изменения АМо и ΔХ свидетельствовали о снижении симпатического тонуса ВНС пациентов во время лечения при премедикации тенотеном. ЧСС увеличивалось незначительно, на этапе проведения лечебных манипуляций, что можно расценить как позитивную тенденцию, однако необходимо учитывать регидность сердечного ритма у пациентов старших возрастных групп. Показатель ИПКМ возрастал значительно меньше у пациентов, получавших тенотен (108,4%), чем у тех, кто получал ново-пассит (115,4%), что говорит о снижении симпатического тонуса ВНС при применении тенотена. Вазопрессорные реакции сдерживались в большей степени при применении тенотена, о чём свидетельствовали показатели АДС и САД. АДД менялось в обеих группах синхронно, что говорит об отсут-

ствии выраженного вазолитического эффекта как у тенотена, так и у ново-пассита.

Отличие роста ИН и расширение ΔХ говорит об обеспечении более высокого порога психологического состояния при применении тенотена. При этом уменьшение амплитуды моды и незначительное увеличение потребления кислорода миокардом создают преимущества премедикации тенотеном в плане профилактики соматических расстройств [14]. Вазопрессорные реакции сдерживались в равной степени при применении обоих препаратов с небольшим преимуществом тенотена, особенно по АДС. Тенотен у больных ортопедического профиля снижал симпатический тонус ВНС, что свидетельствует об уменьшении психоэмоционального напряжения пациентов и стабильности ряда их гемодинамических параметров.

На основании произведённых измерений на этапе проведения ортопедических манипуляций можно отметить, что со стороны показателей ВНС и гемодинамики происходили следующие изменения при применении препаратов метамизол натрия и диклофенак натрия (табл. 2).

В обеих группах мода мало отличалась от исходной, не имея статистически достоверного отличия по сравнению с показателем других групп ($p>0,05$). Амплитуда моды при

Таблица 2

**Изменение показателей ВНС и гемодинамики при использовании различных НПВП
(в % к исходному)**

Показатель	Метамизол натрия	Диклофенак натрия	P
Мо	97,8±1,7	100,5±1,6	p>0,05
АМо	98,8±5,7	108,0±7,3	-
ΔХ	142,7±17,7	99,3±12,7	p<0,05
ИН	90,3±15,7	139,9±18,3	-
ЧСС	101,2±1,7	100,1±1,7	-
ИПКМ	107,4±2,5	106,7±3,8	-
АДС	104,8±1,3	106,9±2,3	-
АДД	103,3±3,8	105,6±1,8	p>0,05
САД	102,7±0,8	106,4±1,8	p<0,05

Примечание: P – достоверность различий одного признака между группами, t-тест для независимых выборок.

использовании метамизола натрия незначительно менялась в сторону уменьшения (98,8%), а при использовании диклофенака натрия возрастала умеренно (108%), без статистически достоверного отличия (p>0,05). Вариационный размах у пациентов на фоне действия метамизола натрия статистически достоверно расширялся до 142,7% (p<0,05). При использовании диклофенака натрия – незначительно снижался по отношению к исходному (99,3%). Индекс напряжения у больных получавших диклофенак натрия возрастал (139,9%), в то время как у пациентов, анальгезированных метамизолом натрия, имел тенденцию к снижению (90,3%) по отношению к исходному этапу. Изменения индекса напряжения и вариационного размаха свидетельствовали о сохранении напряжения симпатического отдела ВНС при использовании диклофенака натрия и удовлетворительном состоянии ВНС в условиях медикаментозной подготовки анальгином [15]. Однако нами не было зафиксировано существенной тахикардии в группах пациентов (ЧСС 101,2% при применении анальгина и 100,1% при применении диклофенака натрия). Не было отмечено резкого возрастания потребления кислорода миокардом по отношению к исходному этапу (107,4%) у пациентов, при-

нимавших метамизол натрия, и (106,7%) у принимавших диклофенак натрия.

В большей степени вегетостабилизирующее действие было представлено прессорными эффектами. АДС у больных всех исследованных групп изменялось однонаправленно – умеренно возрастало: на 104,8% по отношению к исходному при применении метамизола натрия и на 106,9% при применении диклофенака натрия. Оба НПВС сдерживали рост АДД причем метамизол натрия – в большей степени (103,3%) по отношению к диклофенаку (105,6%), хотя статистически и недостоверно (p>0,05). Соответственно, САД у больных получавших анальгин менялось в меньшей мере 102,7 и 106,4 для анальгина и диклофенака, что можно расценить как позитивную тенденцию.

Заключение

1. Тенотен у больных стоматологического ортопедического профиля более выражено снижает симпатический тонус ВНС по сравнению с ново-пасситом, что свидетельствует об уменьшении психоэмоционального напряжения пациентов и стабилизации ряда гемодинамических параметров.

2. Тенотен может быть рекомендован в качестве препарата выбора для премедикации на амбулаторном стоматологическом ортопедическом приёме.

3. Медикаментозная подготовка диклофенаком натрия или метамизолом натрия снижает активность симпатического отдела ВНС.

4. Более выраженным анальгетическим эффектом в условиях стоматологического ортопедического приёма обладает метамизол натрия в сравнении с диклофенаком натрия.

Литература

1. Мишунин, Ю.В. Седация и анестезия в амбулаторной стоматологии / Ю.В. Мишунин, И.Ф. Острейков. - Смоленск-Москва: «СМЯДЫНЬ», 2002.
2. Экспериментально-клиническое изучение тенотена (антитела к мозгоспецифическому белку S-100) и возможности его применения в качестве средства премедикации на амбулаторном стоматологическом приёме / Л.И. Ларенцова [и др.] // Российская стоматология. - 2008. - № 1. - С.48-51.
3. Амяловская, Е.Н. Психопрофилактика в стоматологии / Е. Н. Амяловская // Новое в стоматологии. - 2002. - №6. - С.12-13.
4. Анисимова, Е.Н. Действие карпулированных анестетиков и их сочетание с вазоконстрикторами / Е.Н. Анисимова, Е.В. Зорян, И.А. Шугайлов // Стоматология. - 1998. - №2. - С. 19 - 22.
5. Olsson, G.L. Cardiac arrest during anesthesia. A computerized study in 250543 anesthetics / G.L. Olsson, B. Hallen // Acta anesthesiol. scand. - 1988. - 32. - №8. - Р. 653 - 664.
6. Симаненков, В.И. Психоматические расстройства и их коррекция в кардиологии / В.И. Симаненков // Реализация вековых традиций народной медицины в современных седативных и анксиолитических средствах. Материалы сателлитного симпозиума VIII Российского Национального Конгресса «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО» [Электронный ресурс]. - 2008. - Режим доступа: <http://medi.ru/doc/a1650104.htm> - Дата доступа: 07.06.2011.
7. Дубницкая, Э.Б. Эффективность Ново-Пассита при астенических состояниях / Э.Б. Дубницкая // Реализация вековых традиций народной медицины в современных седативных и анксиолитических средствах. Материалы сателлитного симпозиума VIII Российского Национального Конгресса «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО» [Электронный ресурс]. - 2008. - Режим доступа: <http://medi.ru/doc/a1650104.htm> - Дата доступа: 07.06.2011.
8. Сергеева, С.А. Тенотен: новое в терапии тревоги у больных с соматическими заболеваниями / С.А. Сергеева // Поликлиника. - 2006. - №2. - С.88-89.
9. Тенотен для премедикации пациентов с патологией сердечно - сосудистой системы на амбулаторном стоматологическом приёме / М.Н. Подойникова [и др.] // Стоматолог-практик. - 2009. - № 3. - С.66.
10. Страчунский, Л.С. Нестероидные противовоспалительные средства: учеб.-метод. пособие / Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов; СГМА [Электронный ресурс]. - 2003. - Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/rus/all/metod/npvs/npvs.shtml> - Дата доступа: 09.06.2011.
11. Сравнительная эффективность и безопасность парентерального применения диклофенака натрия и метамизола натрия на догоспитальном этапе / А.Л. Верткин [и др.] // Русский Медицинский Журнал. Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. Социально-значимые заболевания. [Электронный ресурс]. - 2004. - Том 12, № 14. - Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles_242.htm. - Дата доступа: 08.06.2011.
12. Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX, selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs / J. Martel-Pelletier [et al.] // Ann. Rheum. Dis. - 2003. - 62(6). - P. 501-509.
13. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclooxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal antiinflammatory drug diclofenac / L. Laine [et al.] // Gastroenterology. - 2008. - 135(5). - P. 1517-1525.
14. Долин, В.И. Характеристика эффективности воздействия тенотена и ново-пассита на пациентов старших возрастных групп на стоматологическом ортопедическом приёме / В.И. Долин, В.Н. Степанов, Ю.П. Чернявский // Достижения фундаментальной клинической медицины и фармации: материалы 66 науч. сессии сотрудников ун-та. - Витебск: ВГМУ, 2011. - С. 248-249.
15. Долин, В.И. Сравнение анальгетического эффекта диклофенака натрия и метамизола натрия в схеме премедикации у больных ортопедического профиля / В.И. Долин [и др.] // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: материалы 63 итог. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых ун-та. - Витебск: ВГМУ, 2011. - С. 238-239.

Поступила 06.07.2011 г.
Принята в печать 02.09.2011 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011

ВОЗДЕЙСТВИЕ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА И ТИОТРИАЗОЛИНА НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ ОРГАНИЗАЦИЮ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПОСЛЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ЭТАНОЛОМ

ХОДОС О.А.*, САМСОНОВА И.В.***, ГИДРАНОВИЧ Л.Г.*, САЧЕК М.М.***

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

*кафедра патологической анатомии,***

*ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации,
управления и экономики здравоохранения»****

Резюме. В эксперименте на крысах- самцах линии Wistar исследована структурно-функциональная организация головного мозга крыс после хронической алкогольной интоксикации на фоне отмены этанола и при использовании препаратов этилметилгидроксипиридина сукцинат и тиотриазолин.

Показано, что отмена этанола после хронической алкогольной интоксикации сопровождается глубокими гемодинамическими нарушениями со стороны микроциркуляторного русла ткани мозга и, как следствие, нарастанием в динамике метаболических и необратимых дистрофических изменений атрофического (карио- и цитопикноз) и некротического (карио- и цитолизис, кариорексис) характера, что определяет нарушение функциональной активности головного мозга.

Введение препаратов тиотриазолин и этилметилгидроксипиридина сукцинат после отмены этанола оказывает вазо- и нейропротекторное действие на ткань головного мозга, что определяется их модулирующим влиянием на метаболизм в ткани головного мозга и состояние гемодинамики, определяет снижение выраженности деструктивных изменений нейроцитов.

Ключевые слова: этанол, этилметилгидроксипиридина сукцинат, тиотриазолин, головной мозг.

Abstract. Histological structure of brain after chronic alcohol intoxication and ethylmethylhydroxypyridine succinate and thiotriazolin influence was investigated in experiments on Wistar line male-rats.

It has been shown that abstinence syndrome is accompanied by severe hemodynamic disorders in the brain microcirculatory bed, increase of metabolic and irreversible dystrophic disturbances of atrophic (kario- and cytopyknois) and necrotic (kario- and cytolyis, karyorrhexis) character. These changes provide for the brain functional activity lesions.

The administration of Ethylmethylhydroxypyridine succinate and Thiotriazolin leads to decrease of destructive changes due to their vaso- and neuroprotective influence resulting from their positive effect on brain tissue metabolism and microcirculation.

Инттоксикация этанолом вызывает значительные изменения гистологической структуры и функциональной ак-

тивности головного мозга [1-3], приводит к его дегенеративным изменениям [4]. Согласно литературным данным, под действием этанола в ткани головного мозга наблюдается гиперемия капилляров, а также дистрофические изменения нейронов и клеток глии [5]. Наиболее уязвимы для алкоголя нейроны, так как

Адрес для корреспонденции: г.Витебск, ул.Нижне-набережная, д. 19, кв. 28. Тел. +375 33 329-27-20 – Ходос О.А.

этиловый спирт обладает нейротоксическим действием [3, 6].

В настоящее время достаточно активно изучаются лекарственные средства этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексигел, Мексидол) и тиотриазолин. Этилметилгидроксипиридина сукцинат ингибирует свободно-радикальные процессы окисления липидов, оказывает модулирующее влияние на активность мембраносвязанных ферментов и ионных каналов [7], улучшая микроциркуляцию и метаболизм в ткани головного мозга [7, 8]. Поэтому он применяется в качестве средства для лечения острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения, в том числе церебральных инсультов, дисциркуляторной энцефалопатии, вегетососудистой дистонии, черепно-мозговой травмы, эпилепсии, полиневропатии, а также при интоксикациях этанолом и синдроме отмены алкоголя [7-9].

Тиотриазолин обладает высокими восстановительными свойствами благодаря наличию в его структуре тиогруппы, поэтому данный препарат способен становиться акцептором электронов от активных форм кислорода и других нестойких соединений и принимать участие в ключевых реакциях реализации энергетического метаболизма [10]. Тиотриазолин обладает также значительным нейропротекторным действием [11, 12], что связано с его антиоксидантным эффектом и обусловлено способностью активировать систему антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза и глутатионпероксидаза), ингибировать АФК и стабилизировать мембраны [11, 12]. Применение тиотриазолина стимулирует генную активность и активацию процессов трансляции [11, 12], активизирует трансляцию мРНК на рибосомах, что приводит к усилению процессов синтеза белка [11, 12].

Однако особенности действия этилметилгидроксипиридина сукцината и тиотриазолина при отмене этанола после хронической алкогольной интоксикации и их способность оказывать влияние на структурно-функциональную организацию головного мозга при данной патологии изучена недостаточно.

Целью работы было изучение структурно-функциональной организации головного мозга крыс после хронической алкогольной интоксикации на фоне отмены этанола и оценка влияния препаратов этилметилгидроксипиридина сукцинат и тиотриазолин в данных условиях.

Методы

В опытах использовали самцов крыс линии Wistar, средней массой тела 360 грамм. Для экспериментов отбирали здоровых животных с чистым и гладким шерстным покровом, а также нормальной поведенческой активностью. Животных содержали на нормированном полноценном рационе в стандартных условиях вивария при естественном световом режиме, что обуславливало нормальный биологический фон. Так как отдельные особи крыс отличаются по степени алкогольной мотивации [13, 14], предварительно оценивали чувствительность центральной нервной системы к действию этанола и для экспериментов отбирали животных, предрасположенных к добровольному потреблению алкоголя. Распределение крыс на предпочитающих раствор этанола и отвергающих его, а также оценку суммарной активности этанол-метаболизирующих систем и чувствительности центральной нервной системы к действию этилового спирта проводили с помощью теста «этанолового наркоза» путем внутрибрюшинного введения 25% раствора этанола [13].

Экспериментальная модель хронической алкогольной интоксикации достигалась путем предоставления животным опытных групп 15% раствора этанола *ad libitum* в качестве единственного источника питья [15]. В современной литературе также отмечается, что данная модель (спаивание 15% раствора этанола в качестве единственного источника питья крысам, предварительно отобраным по признаку предпочтения этилового спирта, в течение длительного времени) является наиболее схожей с алкоголизмом у людей [16]. Для адаптации животных к вкусу и фармакологическому действию этилового спирта концентрацию растворов этанола ступенчато увели-

чивали в течение трех недель от 5 до 15% (5% - первая неделя, 10% - вторая неделя, 15% - третья неделя) [13, 17]. Раствор этанола у подопытных крыс-самцов находился в поилках клеток круглосуточно. Животные контрольной группы в качестве источника питья получали водопроводную воду. Экспериментальные животные потребляли раствор этанола не менее 29 недель. Регулярно контролировали объем выпитого животными раствора этанола и воды, еженедельно осуществляли взвешивание крыс. Далее прекращали доступ животных к раствору этанола и заменяли его на водопроводную воду.

Введение лекарственных препаратов опытным группам крыс осуществлялось в хвостовую вену в следующих дозах: этилметилгидроксипиридина сукцинат – 10 мг/кг массы тела животного, тиотриазолин – 50 мг/кг массы тела животного [10]. Контрольным группам животных внутривенно вводили эквивалентное количество физиологического раствора. Животных выводили из эксперимента декапитацией через 1, 3 и 7 суток после прекращения доступа к раствору этанола [16]. Таким образом, были сформированы следующие группы экспериментальных животных:

1. Контрольная группа (интактные животные, потреблявшие водопроводную воду).
2. Животные, потреблявшие раствор этанола в течение 29 недель, забой которых осуществлялся через 1, 3 и 7 суток после лишения доступа к раствору этанола.
3. Животные, потреблявшие раствор этанола в течение 29 недель, которым внутривенно вводили препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат в течение 1, 3 и 7 суток после лишения доступа к раствору этанола.
4. Животные, потреблявшие раствор этанола в течение 29 недель, которым внутривенно вводили тиотриазолин в течение 1, 3 и 7 суток после лишения доступа к раствору этанола.

Животных выводили из эксперимента путем одномоментной декапитации. После фиксации головного мозга в 10% нейтральном формалине и стандартной гистологической проводки изготавливали гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилином и

эозином и по Нисслю. Структурно-функциональную организацию в срезах коры головного мозга экспериментальных животных изучали микроскопически при увеличении $\times 10$, 20, 40, 100, 200, 400.

Результаты и обсуждение

Алкогольная интоксикация с последующей резкой отменой алкоголя приводила к развитию вазомоторных нарушений в микроциркуляторном русле вещества головного мозга.

Последнее выражалось в развитии на 1-ые сутки дистонии микрососудов с их полнокровием, появлении участков спазмирования и оптически пустых капилляров, развитии от слабо до выраженного периваскулярного отека (рис. 1).

С увеличением сроков (3 и 7 суток) после отмены алкоголя на фоне сохранения полнокровия сосудов, явлений сладжирования и стаза появлялись разрывы стенок емкостных сосудов с очаговыми мелкими кровоизлияниями в нейропиль (рис. 2).

В большинстве сосудов микроциркуляторного русла отмечались десквамация эндотелия, явления фибриноидного набухания, появление очагов фибриноидного некроза с развитием в нервной ткани спонгиоза и глиоза.

Первоначальное появление участков спазмирования сосудов сменялось их расширением с нарастанием периваскулярного отека.

Следствием вазомоторных нарушений явились диффузный отек нервной ткани (с перичеселлярным отеком) и структурные изменения нейроцитов (рис. 3).

Становились очевидными глубокие повреждения плазматической мембраны, исчезновение или выраженная деформация ядра, ядрышка.

Повреждения структуры части нейроцитов коры полушарий мозга с развитием в них необратимых дистрофических изменений атрофического (карио- и цитопикноз) и некротического (карио- и цитолизис, кариорексис) характера определяло нарушение соотношения между количеством видимо неизмененных и патологических нейронов (в том числе появлении клеток-«теней» и мест выпадения ней-

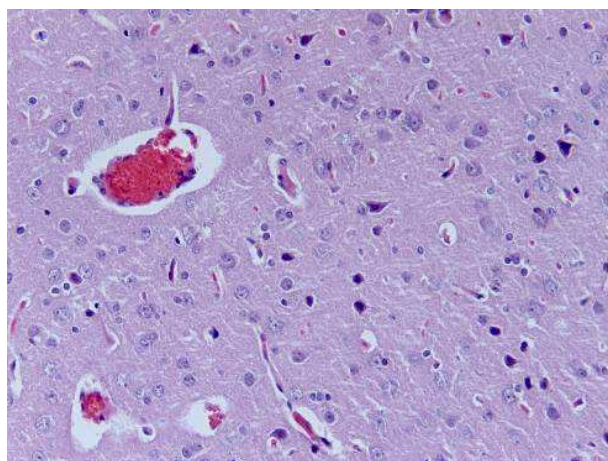


Рис. 1. Изменения микроциркуляторного русла вещества головного мозга на 1 сутки после отмены алкоголя. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. 400.

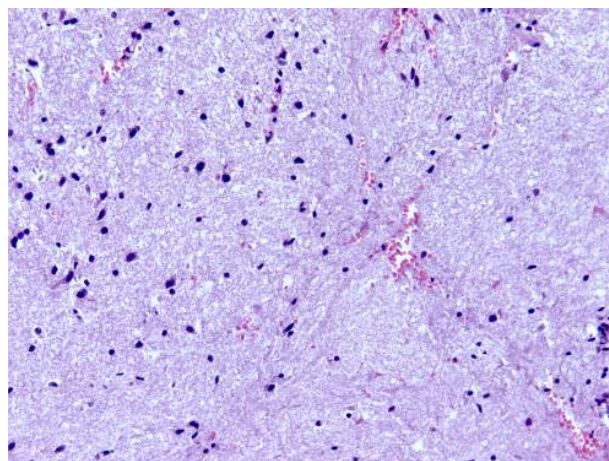


Рис. 2. Микрокровоизлияния в веществе головного мозга на 3 сутки после отмены алкоголя. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. 200.

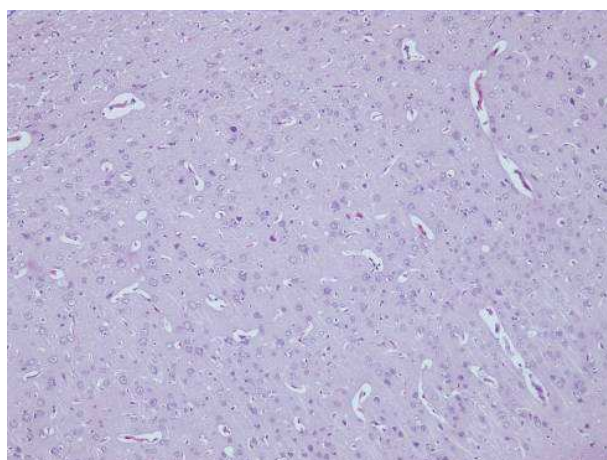


Рис. 3. Выраженные периваскулярный и перицеллярный отек вещества головного мозга и дистрофические изменения нейроцитов на 7 сутки после отмены алкоголя. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. 200.

ронов) в сторону увеличения последних. Мы полагаем, что гибель клеток и появление значительного количества мест выпадения нейроцитов обусловлены их длительной интоксикацией, недостаточностью кислорода и питательных веществ, а также неполным выведением продуктов обмена веществ вследствие возникших застойных явлений в микроциркуляторном звене.

С увеличением сроков после отмены алкоголя выраженность структурных изменений нейроцитов нарастала. Это свидетельствует, надо полагать, о дальнейшем прогрессировании метаболических нарушений и функциональных сдвигов в них, связанных с дезорганизацией энергетического метаболизма при развитии абстинентного синдрома.

Это подтверждала визуальная оценка срезов мозга, окрашенных по методу Ниссля, которая показала значительное снижение содержания и перераспределение тигроида в нейроцитах. При этом глыбки тигроида были резко измельчены, в большей части клеток тигроид не определялся в околоядерной зоне (центральный хроматолиз) или по всей цитоплазме (тотальный хроматолиз) (рис. 4).

Наряду с этим у животных данной группы появлялись крупные гипохромные и пикнотичные гиперхромные (гиперхроматоз) клетки с перичеселлюлярным отеком вокруг.

На фоне введения животным опытной группы лекарственного препарата «Тиотриазолин» в ткани мозга сохранялись вазомоторные нарушения во всех его звеньях в виде полнокровия микрососудов, сладжирования и застоя крови в обменном и веноулярном звеньях (капилляро- и веноулозазы), расстройств сосудистого тонуса с неравномерным расширением сосудов, а также появлении периваскулярного отека во всех слоях коры и реактивных изменений со стороны нейроглии в виде сателлитоза и диффузного глиоза (рис. 5).

Изменения сосудистой стенки в виде набухания эндотелиоцитов и отека сосудистой стенки, утолщения базальной мембраны капилляров были выражены слабо (1 и 3 сутки) или не определялись (7 сутки).

При этом в белом веществе полушарий мозга на 3 сутки определялись признаки на-

бухания, начальные явления спонгиоза и в отдельных полях микрогеморрагии с глиальной реакцией по периферии.

Гистологически установлено, что введение тиотриазолина после хронической алкогольной интоксикации на фоне отмены этанола способствовало уменьшению выраженности в нейроцитах дистрофически-атрофических и дистрофически-некротических изменений. На фоне диффузного поражения ткани головного мозга уменьшалось количество клеток с явлениями кариопикноза, кариорексиса, карио- и цитолизиса, количество клеток-«теней» и мест выпадения клеток, увеличивалось количество гипертрофированных и гиперхромных нейроцитов (рис. 6).

В перинеурональном окружении увеличивалось количество глиальных элементов (сателлитоз), выявлялся умеренно выраженный перичеселлюлярный отек.

Известно, что глиальные элементы принимают непосредственное участие в нейрон-капиллярных взаимоотношениях. Возрастание количества перинеурональной и периваскулярной глии в наших экспериментах может отражать активирующее воздействие тиотриазолина на глию, что является, возможно, следствием истинного прироста числа глиальных элементов в результате их деления, миграции и перераспределения клеток глии в ткани мозга с перемещением их к телам функционирующих нейронов [18].

Исследование характера распределения вещества Ниссля в нейроцитах показало увеличение количества клеток с повышенным его содержанием на фоне значительно количества клеток с явлениями хроматолиза различной степени и локализации (центральный, тотальный), с исчезновением характерного глыбчатого распределения тигроида в цитоплазме клеток (рис. 7).

При этом в гипертрофированных клетках обращал на себя внимание прежде всего глыбчатый характер его распределения с образованием вокруг ядра «капюшона».

Известно, что изменение количества рибонуклеопротеидов в теле нервной клетки носит характер вторичных реакций, направленных на восстановление структуры нейрона,

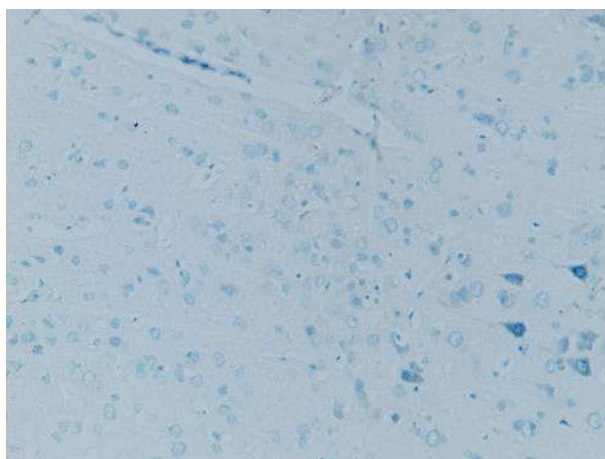


Рис. 4. Явления хроматолиза в нейронах вещества головного мозга на 3 сутки после отмены алкоголя. Окр. по Нисслю. Ув. 400.

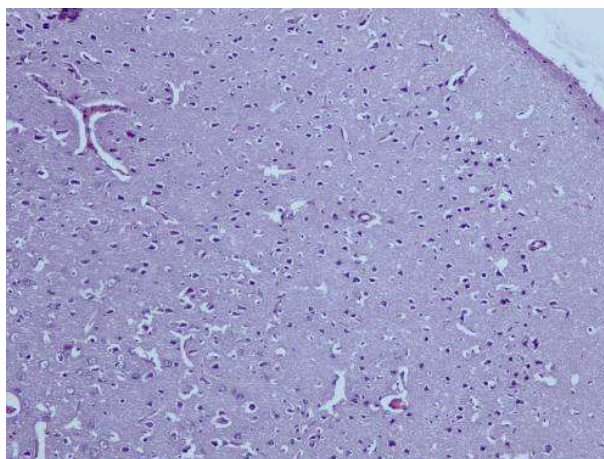


Рис. 5. Периваскулярный отек и реактивные изменения со стороны нейроглии в виде сателлитоза и диффузного глиоза на 3 сутки после отмены этанола на фоне введения тиотриазолина. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. 200.

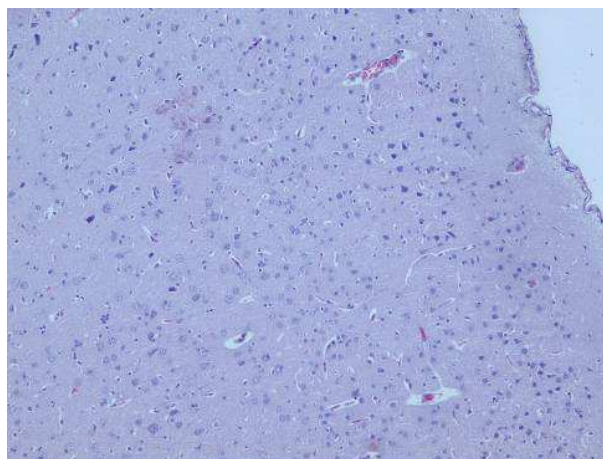


Рис. 6. Гипертрофия и гиперхромия нейроцитов коры головного мозга на 7 сутки после отмены этанола на фоне введения тиотриазолина. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. 200.

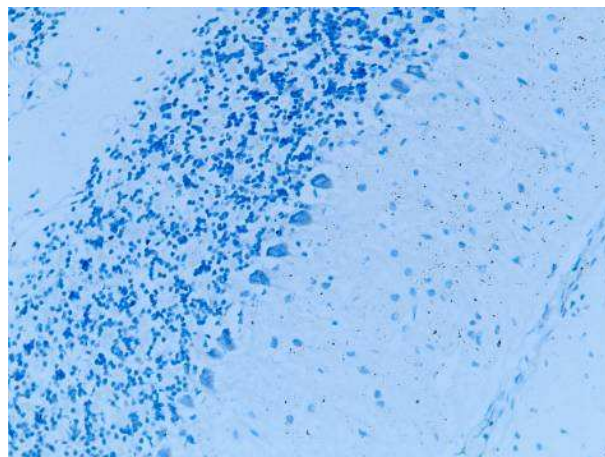


Рис. 7. Явления гиперхроматоза в нейронах мозжечка мозга на 7 сутки после отмены этанола на фоне введения тиотриазолина. Окр. по Ниссля. Ув. 400.

разрушаемых в ходе его специфической деятельности. Повышение в наших экспериментах продукции вещества Ниссля в перикарионах нервных клеток являлось, надо полагать, результатом активации тиотриазолином синтеза РНК и белка и определяло развитие компенсаторных реакций биосинтетического аппарата функционирующих нервных клеток на деструкцию клеточных белков

Применение этилметилгидроксипиридина сукцината у опытных животных сопровождалось положительным его воздействием на состояние сосудов микроциркуляторного русла и метаболизм клеток. Это выражалось, главным образом, в нормализации сосудистого тонуса с исчезновением участков спазмирования сосудов, оптически пустых капилляров, уменьшении степени периваскулярного отека уже к исходу 1 суток после его введения.

Большинство сосудов артериального звена микроциркуляторного русла оставались полнокровными, что, надо полагать, было направлено на улучшение трофики ткани головного мозга. Наряду с этим в сосудах обменного и веноулярного звеньев уменьшалась выраженность явлений сладжирования и застоя крови (капилляро- и веноулозазы) (рис. 8).

Характерной реакцией явилось нарастание глиоза и сателлитоза (рис. 9).

Реактивные изменения со стороны нейроглии в виде сателлитоза имели место не только вокруг нейроцитов, но также и около сосудов. Учитывая важную роль глии в функционировании нервной ткани, а также данные о нарушении нейроглиальных и глиально-сосудистых взаимоотношений в наших экспериментах, можно заключить, что имевшая место структурная перестройка нейроглии явилась следствием ее активации вводимым препаратом и была направлена на обеспечение функциональной активности нейроцитов после алкогольной интоксикации в условиях абстинентного синдрома. Известно, что дополнительные сателлиты могут способствовать увеличению возбудимости нейронов, связывая и перераспределяя ионы, осуществлять быстрый транспорт продуктов обмена между нервными клетками и капиллярами мозга, а также снабжать нейроны собственными метаболитами [18].

На фоне выраженных дистрофически-атрофических и дистрофически-некротических изменений нейроцитов в ткани головного мозга увеличивалось по сравнению с опытной группой количество клеток с явлениями компенсаторно-приспособительного характера. Это выражалось в увеличении количества гипертрофированных нейроцитов, утолщении

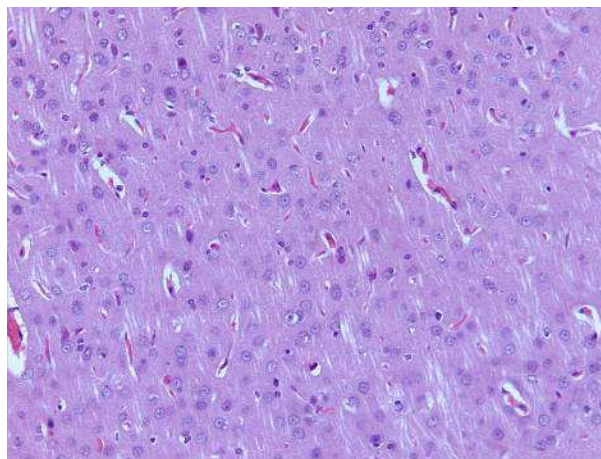


Рис. 8. Изменения микроциркуляторного русла вещества головного мозга на 1 сутки после отмены этанола на фоне введения этилметилгидроксипиридина сукцината. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. 400.

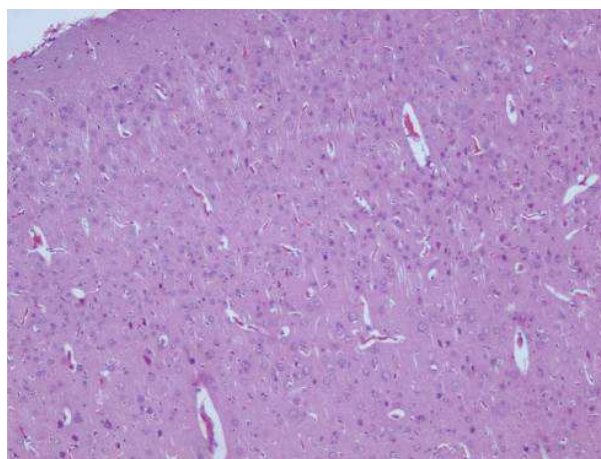


Рис. 9. Нарастание глиоза и сателлитоза в коре головного мозга на 3 сутки после отмены этанола на фоне введения этилметилгидроксипиридина сукцината. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. 200.

их отростков, а также увеличении количества клеток с высоким содержанием тигроида (гиперхромных нейроцитов) (рис. 10).

Это свидетельствует, надо полагать, о стимулирующем действии этилметилгидроксипиридина сукцината на процессы метаболизма в нервной ткани и повышении уровней энергетического и пластического обмена в клетках.

Возрастание же синтеза как внутриядерного, так и цитоплазматического (вещество Ниссля) белка в клетках является, очевидно, проявлением процесса внутриклеточной регенерации и есть, по-видимому, компенсаторная реакция нейроцитов в ответ на поддержание функциональной целостности мозга.

Таким образом, нарастание гиперхроматоза и повышение содержания вещества Ниссля при введении мексибела свидетельствуют о его положительном влиянии на развитие компенсаторно-восстановительных и адаптивных реакций в сосудисто-нервных образованиях головного мозга при абстинентном синдроме на уровне отдельной нервной клетки.

Заключение

Таким образом, на основании выполненного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Отмена этанола после хронической алкогольной интоксикации сопровождается

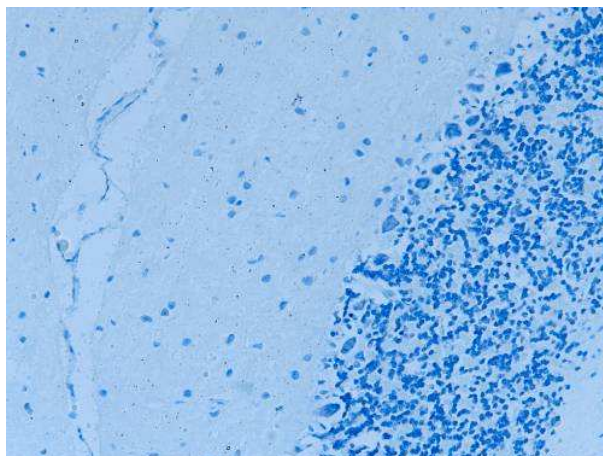


Рис. 10. Явления гиперхроматоза в нейронах мозжечка на 3 сутки после отмены этанола на фоне введения этилметилгидроксипиридина сукцината. Окр. по Ниссля. Ув. 200.

глубокими гемодинамическими нарушениями в микроциркуляторном русле головного мозга и, как следствие, нарастанием в динамике метаболических (снижение содержания в нейронах вещества Ниссля) и необратимых дистрофических изменений атрофического (карио- и цитопикноз) и некротического (карио- и цитоллизис, кариорексис) характера, что определяет нарушение функциональной активности головного мозга.

2. Введение тиотриазолина нормализует энергетический метаболизм в нервной ткани, оказывает стимулирующее действие на синтетические процессы в клетках, определяет повышение синтеза рибонуклеопротеидов с увеличением содержания вещества Ниссля и снижение выраженности деструктивных изменений нейроцитов.

3. Этилметилгидроксипиридина сукцинат на фоне отмены этанола после хронической алкогольной интоксикации оказывает вазо- и нейропротекторное действие на ткань головного мозга, что определяется его модулирующим влиянием на метаболизм в ткани головного мозга и состояние гемодинамики, о чем свидетельствовали повышение содержания вещества Ниссля, снижение деструктивных процессов в нейронах и вазомоторных нарушений в микроциркуляторном русле.

Литература

1. Sullivan, E. V. Neurocircuitry in alcoholism: a substrate of disruption and repair / E. V. Sullivan, A. Pfefferbaum // *Psychopharmacology*. – 2005. – № 180. – P. 583–594.
2. Ventricular expansion in wild-type Wistar rats after alcohol exposure by vapor chamber / A. Pfefferbaum [et al.] // *Alcoholism, clinical and experimental research*. – 2008. – Vol. 32, №8. – P. 1459–1467.
3. Rajgopal, Y. Differential modulation of apoptosis associated proteins by ethanol in rat cerebral cortex and cerebellum / Y. Rajgopal, C.S. Chetty, M.C. Vemuri // *Eur. J. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 470, № 3. – P. 117–124.
4. Distinct cell proliferation events during abstinence after alcohol dependence: microglia proliferation precedes neurogenesis / K. Nixon [et al.] // *Neurobiology of disease*. – 2008. – Vol. 31, №2. – P. 218–229.
5. Jaatinen, P. Mechanisms of ethanol-induced degeneration in the developing, mature, and aging cerebellum / P. Jaatinen, J. Rintala // *The Cerebellum*. – 2008. – Vol. 7, № 3. – P. 332–347.
6. Разводовский Ю. Е. Алкогольное поражение мозга. // *Медицинские новости*. – 2006. – №1. – С. 13–16.
7. Воронина, Т.А. Отечественный препарат нового поколения мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение / Т.А. Воронина. – М., 2004. – 21 с.
8. Мексидол - отечественный препарат нового поколения. Рекомендации по применению. – М., 2005. – 19 с.
9. Воронина, Т.А. Ноотропные и нейропротекторные средства / Т.А. Воронина, С.Б. Середенин // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2007.

- Т. 70, № 4. – С 44 – 57.
10. Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике / В.А. Визир [и др.]. – Запорожье, 2006. – 36 с.
11. Влияние тиотриазолина на гистоморфологические изменения нейронов коры и гиппокампа в постинсультный период / И.Ф. Беленичев [и др.] // Медицина сегодня. [Электронный ресурс]. – 2007. - №5. – Режим доступа: <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-3094/article-3189/> – Дата доступа: 16.07.2010.
12. Результаты клинического применения антиоксиданта тиотриазолина в комплексном лечении больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / Л. А. Дзяк [и др.] // [Электронный ресурс]. – 2003. - №78. – Режим доступа: <http://www.health-ua.com/articles/324.html> – Дата доступа: 16.07.2010.
13. Буров Ю.В. Нейрохимия и фармакология алкоголизма / Ю.В. Буров, Н.Н. Ведерникова. – М.: Медицина, 1985. – 240 с.
14. Dyr, W Warsaw high-preferring (WHP) and Warsaw low-preferring (WLP) lines of rats selectively bred for high and low voluntary ethanol intake: preliminary phenotypic characterization / W. Dyr, W. Kostowski / Alcohol. – 2008. - Vol. 42, №3. – P. 161 - 170.
15. Museridze, D. P. Metabolic Activity of Cells in Brain Cortex after Alcohol Intoxication and Correction of Changes with Dolivin / D. P. Museridze, T. V. Sanikidze, I. K. Svanidze // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2006. - Vol. 142, No. 3. – P. 283 – 285.
16. Пархоменко, Ю. М. Характерные метаболические нарушения в тканях крыс, вызванные длительным приемом алкоголя / Ю. М. Пархоменко, Г. В. Донченко, С. Ю. Пилипчук // Укр. біохім. журн. – 2007. – Т. 79, №3. – С. 61 – 69.
17. Nerve growth factor restores mRNA levels and the expression of neuropeptides in the suprachiasmatic nucleus of rats submitted to chronic ethanol treatment and withdrawal / M. M. Paula-Barbosa [et al.] // Journal of Neurocytology / - 2001 / - № 30. – P. 195–207.
18. Гейнисман Ю.Я. Структурные и метаболические проявления функции нейрона. - М.: Наука, 1974. - 207 с.
- Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (договор №Б11М-049 от 15.04.2011 г.).*

Поступила 08.08.2011 г.
Принята в печать 02.09.2011 г.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ТИОТРИАЗОЛИН НА АКТИВНОСТЬ ПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ В ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПОСЛЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ЭТАНОЛОМ

ХОДОС О.А.*, ГИДРАНОВИЧ Л.Г.*, САЧЕК М.М.**

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

ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации,
управления и экономики здравоохранения»**

Резюме. Исследовано влияние препарата Тиотриазолин на интенсивность протеолиза в экстракте ткани больших полушарий головного мозга и мозжечке, а также сыворотке крови крыс в условиях отмены этанола после хронической алкогольной интоксикации. Показано, что препарат Тиотриазолин стабилизирует активность трипсиноподобных протеиназ и их эндогенных ингибиторов в ткани больших полушарий головного мозга крыс до уровня контрольных значений через 7 суток после отмены этанола, а в ткани мозжечка через 1 сутки. Под воздействием препарата Тиотриазолин дисбаланс активности цистеиновых протеиназ и их эндогенных ингибиторов устраняется в ткани больших полушарий головного мозга через 3 суток, а в ткани мозжечка через 1 сутки после отмены этанола. Тиотриазолин не восстанавливает протеиназо-ингибиторный баланс сыворотки крови в изучаемые сроки отмены этанола, так как активность α_1 -протеиназного ингибитора даже через 7 суток остается достоверно ниже контроля.

Ключевые слова: этанол, протеиназы, ингибиторы, тиотриазолин, головной мозг.

Abstract. The influence of thiotriazolin on proteolysis intensity in brain tissue extract, cerebellum and blood serum in rats at withdrawal after chronic alcohol intoxication was studied. Thiotriazolin was shown to normalize the activity of trypsin-like proteinases and their endogenous inhibitors in cerebral hemispheres tissue of rats up to the normal levels in 7 days and in cerebellum tissue in 1 day after alcohol withdrawal. Thiotriazolin stabilizes the activity of cysteine proteinases and their endogenous inhibitors in cerebral hemispheres in 3 days and in cerebellum tissue in 1 day after alcohol withdrawal. Thiotriazolin doesn't normalize the balance of activity of proteinases and their inhibitors in blood serum because the activity of α_1 -proteinase inhibitor remains reliably less than the normal levels even in 7 days after alcohol withdrawal.

Инттоксикация этиловым спиртом приводит к активации протеиназ [1, 2]. Наши предыдущие исследования показали, что даже на седьмые сутки после прекращения доступа экспериментальных животных к раствору этанола в ткани головного

мозга крыс наблюдается дисбаланс активности протеолитических ферментов и их эндогенных ингибиторов [3]. Для восстановления протеиназо-ингибиторного баланса целесообразно осуществление фармакологической коррекции в максимально ранние сроки [4, 5]. В последнее время достаточно интенсивно исследуется лекарственное средство Тиотриазолин [6-8]. Благодаря наличию тиогруппы тиотриазолин способен становиться акцептором

электронов от активных форм кислорода и других нестойких соединений и принимать участие в ключевых реакциях реализации энергетического метаболизма [6, 7]. Данный препарат оказывает мощное антиоксидантное действие, блокирует окислительный стресс [6, 7]. Тиотриазолин предотвращает гибель клеток путем предупреждения обратимой и необратимой модификации белковых молекул, конкурируя за супероксидный анион цистеиновыми и метиониновыми фрагментами протеинов биологических мембран [7]. Тиотриазолин обладает значительным нейропротекторным действием [9, 10], что связано с его антиоксидантным эффектом и обусловлено способностью активировать систему антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза и глутатионпероксидаза), ингибировать АФК и стабилизировать мембраны [9, 10]. Применение тиотриазолина стимулирует генную активность и активацию процессов трансляции, снижает количество случаев цитолиза нейронов в коре головного мозга [9, 10]. Способность тиотриазолина оказывать влияние на активность трипсиноподобных и цистеиновых протеиназ, а также регулировать протеолиз при отмене этанола после хронической алкогольной интоксикации в ткани головного мозга и сыворотке крови ранее не исследовалась.

Целью работы являлось изучение влияния препарата Тиотриазолин на интенсивность протеолиза в больших полушариях головного мозга, мозжечке и сыворотке крови крыс в условиях отмены этанола после хронической алкогольной интоксикации.

Методы

В экспериментах использовали самцов крыс линии Wistar, средней массой 360 грамм. Крыс разделяли по степени мотивации потребления растворов этанола с помощью теста «этанолового наркоза» путем однократного внутрибрюшинного введения 25% раствора этанола [11]. Для опытов отбирали животных, предрасположенных к добровольному потреблению алкоголя. Хроническую алкогольную интоксикацию осуществляли путем

предоставления животным опытных групп 15% раствора этанола *ad libitum* в качестве единственного источника питья [12]. Концентрацию растворов этанола увеличивали ступенчато в течение первых трех недель от 5 до 15% (5% - первая неделя, 10% - вторая неделя, 15% - третья неделя) [13]. Экспериментальным животным контрольных групп в качестве источника питья предоставляли водопроводную воду. Длительность потребления животными раствора этанола составляла 29 недель, затем прекращали доступ к раствору этилового спирта и заменяли его на водопроводную воду. Вывод животных из эксперимента осуществляли декапитацией через 1 сутки [14], 3 и 7 суток после прекращения доступа к раствору этанола [15]. В результате были сформированы следующие экспериментальные группы: I – контрольная группа (интактные животные); II – животные, потреблявшие раствор этанола в течение 29 недель, декапитация которых осуществлялась через 1 (II-1), 3 (II-3) и 7 (II-7) суток после отмены этанола; III – животные, потреблявшие раствор этанола 29 недель, которым внутривенно вводили препарат тиотриазолин в течение 1 (III-1), 3 (III-3) и 7 (III-7) суток; IV – животные, не подвергавшиеся алкоголизации, которым вводили тиотриазолин в течение 1 (IV-1), 3 (IV-3) и 7 (IV-7) суток соответственно. Тиотриазолин вводили в хвостовую вену животных в дозе 50 мг/кг массы животного. Животным контрольных групп внутривенно вводили эквивалентное количество физиологического раствора. Для изучения интенсивности протеолиза использовали низкомолекулярный хромогенный субстрат N- α -бензоил-D,L-аргинин-пара-нитроанилид (БАПНА). Для определения активности трипсиноподобных протеиназ и их эндогенных ингибиторов в качестве базовых методик использовались методы, описанные Erlanger B. и др. [16], а также методики, предложенные Хватовым Т.А. с соавт. и Карягиной И.Ю. с соавт. [17, 18]. Изучение активности цистеиновых протеиназ и их эндогенных ингибиторов осуществляли с помощью метода Lenney J.F. [19]. Указанные методики изначально разрабатывались авторами для исследования протеолиза в сыворотке крови,

поэтому они были модифицированы нами для изучения активности трипсиноподобных и цистеиновых протеиназ и их эндогенных ингибиторов в экстрактах ткани головного мозга крыс.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных компьютерных программ. Для сравнения трех независимых групп и более применяли непараметрический метод сравнения независимых групп Краскела-Уоллиса (ANOVA по Краскелу-Уоллису). При отклонении нулевой гипотезы принимали альтернативную гипотезу о различии групп и затем проводили парное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна-Уитни, применяя при этом поправку Бонферрони при оценке значения p [20, 21].

Результаты и обсуждение

Проведенные нами исследования показали, что активность трипсиноподобных протеиназ в экстракте ткани больших полушарий головного мозга и мозжечка через 1 сутки после прекращения доступа животных к раствору этилового спирта увеличивалась по сравнению с контролем на 94,59% ($p=0,0042$) и 88,01% ($p=0,0066$) соответственно. Через 3 и 7 суток данный показатель не отличался от контроля ни в экстракте ткани больших полушарий головного мозга ($p=0,4750$, $p=0,1985$), ни в мозжечке ($p=0,5677$ и $p=0,1160$ соответственно), (табл. 1). Активность эндогенных ингибиторов трипсиноподобных протеиназ в больших полушариях головного мозга крыс уменьшалась по сравнению с контролем через 1 сутки после отмены алкоголя на 20,55% ($p=0,0027$), через 3 суток – на 23,32% ($p=0,0042$), через 7 суток – на 25,69% ($p=0,0027$). В мозжечке данный показатель через 1 сутки после отмены этанола был снижен на 9,41% ($p=0,0027$), тогда как через 3 и 7 суток не отличался от контроля ($p=0,0222$ и $p=0,1160$).

Активность цистеиновых протеиназ в больших полушариях головного мозга через 1 сутки после отмены этанола не изменялась по отношению к контролю ($p=0,0222$, с учетом

поправки Бонферрони p должно быть не менее 0,0083), через 3 суток увеличивалась на 72,34% ($p=0,0042$) и к 7 суткам стабилизировалась до уровня контроля ($p=0,2530$). В экстракте мозжечка изменения активности цистеиновых протеиназ после хронической интоксикации этанолом не были статистически значимыми ($p=0,1480$). Активность эндогенных ингибиторов цистеиновых протеиназ в ткани больших полушарий головного мозга ($p=0,2546$) и мозжечке ($p=0,1436$) не подвергалась изменениям.

В сыворотке крови общая протеолитическая активность после хронической интоксикации этанолом не изменялась. Активность α_1 -протеиназного ингибитора сыворотки крови через 1 сутки после отмены доступа животных к раствору этанола не изменялась по отношению к контролю ($p=0,1043$), через 3 суток снижалась на 11,44% ($p=0,0027$), через 7 суток – на 9,49% ($p=0,0027$). Активность α_2 -макроглобулина в сыворотке крови уменьшалась в сравнении с контролем через 1 сутки на 52,63% ($p=0,0044$), 3 суток – 42,98% ($p=0,0027$), 7 суток – 48,24% ($p=0,0027$). Изменения активности эндогенных ингибиторов цистеиновых протеиназ сыворотки крови в данных условиях не были статистически значимыми ($p=0,4762$).

Таким образом, при отмене этанола после хронической интоксикации этанолом в ткани больших полушарий головного мозга, мозжечке и в сыворотке крови экспериментальных животных отмечается дисбаланс активности протеолитических ферментов и их эндогенных ингибиторов. Восстановление протеиназо-ингибиторного баланса до контрольных значений не происходит даже через 7 суток после отмены этанола, что может являться основанием для осуществления фармакологической коррекции.

После введения животным препарата Тиотриазолин активность трипсиноподобных протеиназ в экстрактах ткани больших полушарий головного мозга и мозжечка стабилизировалась до уровня контрольных значений (рис. 1, 2).

Активность эндогенных ингибиторов трипсиноподобных протеиназ в больших по-

Таблица 1

**Активность протеиназ и их эндогенных ингибиторов в экстракте ткани
больших полушарий головного мозга и мозжечке крыс**

Показатель	Контроль- ная груп- па	1 сутки после отмены этанола	1 сутки после отме- ны этанола + Тиотриа- золин	3 суток после отмены этанола	3 суток после от- мены эта- нола + Ти- отриазолин	7 суток после отмены этанола	7 суток после от- мены эта- нола + Ти- отриазолин
Большие полушария головного мозга							
Активность трипсиноподобных протеиназ, нмоль/ч·мг белка	50,604	98,472*	62,151	56,925	72,636	44,245	63,544
	(42,013 – 68,243)	(77,794 – 128,230)	(50,067 – 73,5499)	(40,362 – 87,339)	(66,012 – 81,261)	(38,607 – 55,843)	(47,222 – 78,437)
Активность эндогенных ингибиторов трипсиноподобных протеиназ, нмоль/с·мг белка	0,488	0,388*	0,427	0,374*	0,569*	0,363*	0,547
	(0,429 – 0,508)	(0,352 – 0,403)	(0,394 – 0,498)	(0,353 – 0,401)	(0,519 – 0,637)	(0,343 – 0,392)	(0,495 – 0,592)
Активность цистеиновых протеиназ, нмоль/ч·мг белка	18,737	31,395	42,787*	32,293*	19,208	22,773	29,863
	(14,844 – 21,822)	(21,482 – 38,951)	(27,829 – 53,317)	(22,969 – 46,032)	(3,314 – 61,188)	(6,240 – 57,180)	(16,632 – 38,844)
Активность эндогенных ингибиторов цистеиновых протеиназ, нмоль/ч·мг белка	20,736	19,391	25,696	15,557	22,770	24,335	36,937
	(15,545 – 29,109)	(9,290 – 45,069)	(20,682 – 30,096)	(7,589 – 28,176)	(12,552 – 34,892)	(17,804 – 31,662)	(21,642 – 42,898)
Мозжечок							
Активность трипсиноподобных протеиназ, нмоль/ч·мг белка	35,054	65,908*	32,595	34,709	29,823	28,367	27,274
	(25,079 – 49,423)	(52,100 – 87,900)	(22,139 – 37,225)	(27,315 – 54,254)	(22,551 – 37,592)	(24,398 – 33,957)	(19,279 – 43,796)
Активность эндогенных ингибиторов трипсиноподобных протеиназ, нмоль/с·мг белка	0,498	0,451*	0,491	0,444	0,538	0,481	0,533
	(0,478 – 0,549)	(0,415 – 0,467)	(0,428 – 0,548)	(0,421 – 0,488)	(0,506 – 0,577)	(0,433 – 0,509)	(0,499 – 0,562)
Активность цистеиновых протеиназ, нмоль/ч·мг белка	28,243	37,782	32,808	32,486	32,559	27,918	36,961
	(22,914 – 35,898)	(28,656 – 50,073)	(18,245 – 43,252)	(25,546 – 39,434)	(25,457 – 36,948)	(23,326 – 34,497)	(25,237 – 44,804)
Активность эндогенных ингибиторов цистеиновых протеиназ, нмоль/ч·мг белка	26,964	21,099	29,416	24,316	23,317	22,834	26,312
	(19,725 – 31,066)	(9,836 – 25,319)	(25,139 – 37,298)	(20,366 – 30,339)	(14,814 – 29,525)	(13,942 – 27,048)	(15,117 – 34,178)

Примечания: 1. Данные представлены в виде медианы, (-95% – +95%) – доверительный интервал; 2.* – статистически значимые различия показателей по отношению к контролю.

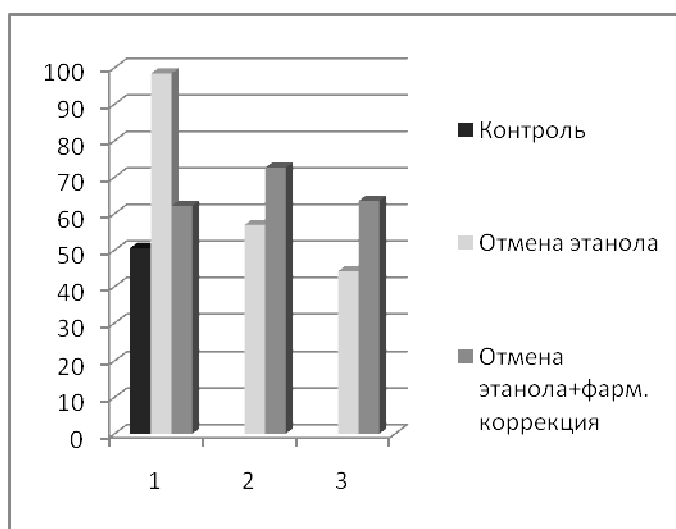


Рис. 1. Активность трипсиноподобных протеиназ в экстрактах ткани больших полушарий головного мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации длительностью 29 недель, нмоль/ч·мг белка. 1 – отмена этанола 1 сутки; 2 – отмена этанола 3 суток; 3 – отмена этанола 7 суток.

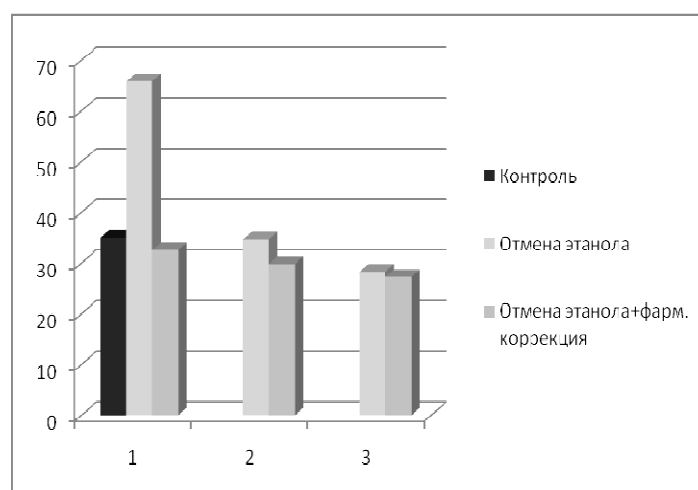


Рис. 2. Активность трипсиноподобных протеиназ в экстрактах мозжечка крыс при хронической алкогольной интоксикации длительностью 29 недель, нмоль/ч·мг белка. 1 – отмена этанола 1 сутки; 2 – отмена этанола 3 суток; 3 – отмена этанола 7 суток.

лушариях головного мозга крыс после применения препарата Тиотриазолин через 1 сутки отмены этанола не отличалась от контроля ($p=0,3173$), через 3 суток увеличивалась на 16,59% ($p=0,0066$), тогда как через 7 суток вновь стабилизировалась на уровне контрольных значений ($p=0,0222$) (рис. 3). В ткани мозжечка данный показатель после применения лекарственного средства стабилизировался на уровне контроля во все сроки отмены этанола ($p=0,4750$, $p=0,1531$, $p=0,3173$ через 1, 3 и 7 суток соответственно) (рис. 4).

При осуществлении фармакологической коррекции с помощью препарата Тиотриазолин активность кислых лизосомальных цистеиновых протеиназ в ткани больших полушарий головного мозга через 1 сутки после отмены этанола увеличивалась на 128,35% ($p=0,0011$), тогда как к 3 ($p=0,8356$) и 7 суткам ($p=0,0512$) нормализовалась до уровня контроля (рис. 5). В мозжечке данный показатель соответствовал контролю во все сроки отмены ($p=0,4694$).

Активность эндогенных ингибиторов кислых лизосомальных цистеиновых протеи-

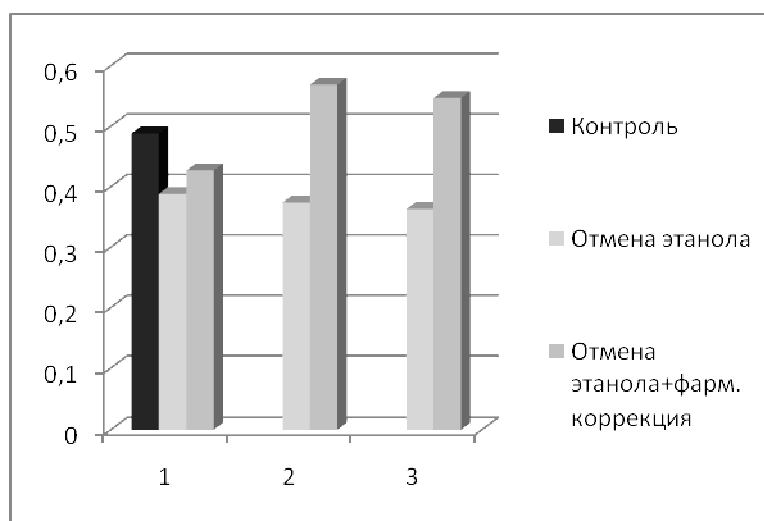


Рис. 3. Активность эндогенных ингибиторов трипсиноподобных протеиназ в экстрактах ткани больших полушарий головного мозга крыс после хронической интоксикации этанолом длительностью 29 недель, нмоль/с·мг белка. 1 – отмена этанола 1 сутки; 2 – отмена этанола 3 суток; 3 – отмена этанола 7 суток.



Рис. 4. Активность эндогенных ингибиторов трипсиноподобных протеиназ в ткани мозжечка крыс после хронической интоксикации этанолом длительностью 29 недель, нмоль/с·мг белка. 1 – отмена этанола 1 сутки; 2 – отмена этанола 3 суток; 3 – отмена этанола 7 суток.

наз в ткани больших полушарий головного мозга ($p=0,2546$) и мозжечка ($p=0,1436$) не изменялся по сравнению с контролем вне зависимости как от срока отмены этанола, так и от применения лекарственного средства.

В сыворотке крови изменения общей протеолитической активности после введения препарата Тиотриазолин не были статистически значимыми ни через 1 сутки ($p=0,1004$), ни через 3 ($p=0,4750$) и 7 ($p=0,6170$) суток отмены этанола (табл. 2). Активность α_1 -проте-

иназного ингибитора при введении лекарственного средства через 1 сутки после отмены этанола не отличалась от контроля ($p=0,0222$), тогда как через 3 суток уменьшалась на 10,67% ($p=0,0082$), а через 7 – на 12,32% ($p=0,0027$) (рис. 6).

Активность α_2 -макроглобулина сыворотки крови после применения препарата Тиотриазолин уменьшалась через 1 сутки отмены этанола на 59,21% ($p=0,0082$), но нормализовалась до контрольных значений уже че-

Таблица 2

Активность протеолитических ферментов и их ингибиторов в сыворотке крови

Показатель	Конт- рольная группа	1 сутки после отмены этанол	1 сутки после от- мены этан- ола + Тиотриа- золин	3 суток после отмены этанол	3 суток по- сле отмены этанол + Тиотриа- золин	7 суток после от- мены этан- ола	7 суток после от- мены этан- ола + Ти- отриа- золин
Общая протеолитическая активность сыворотки крови, нмоль/с.л.	23,374 (19,927–33,648)	37,399 (30,634–45,410)	50,125 (23,484–71,745)	23,634 (14,251–41,500)	26,750 (18,345–33,770)	20,777 (11,833–40,283)	34,023 (16,431–52,999)
Активность α_1 -протеиназного ингибитора сыворотки крови, мкмоль/с.л.	5,721 (5,467–5,796)	5,434 (5,298–5,569)	5,241 (4,908–5,536)	5,066* (4,970–5,204)	5,110* (4,982–5,400)	5,178* (4,794–5,313)	5,016* (4,723–5,329)
Активность α_2 -макроглобулина, мкмоль/с.л.	0,228 (0,183–0,270)	0,108* (0,090–0,124)	0,093* (0,056–0,175)	0,130* (0,101–0,147)	0,151 (0,106–0,181)	0,118* (0,091–0,136)	0,176 (0,109–0,226)
Активность эндогенных ингибиторов цистеиновых протеиназ, отн. ед.	4030,732 (3791,388–4168,759)	4089,834 (3884,312–4423,015)	3701,298 (3236,857–4200,370)	4036,643 (3843,400–4206,241)	3889,610 (3720,967–4092,884)	4143,026 (3576,199–4477,385)	4162,337 (3759,055–4409,775)

Примечания: 1. Данные представлены в виде медианы, (-95% – +95%) – доверительный интервал; 2.* – статистически значимые различия показателей по отношению к контролю.

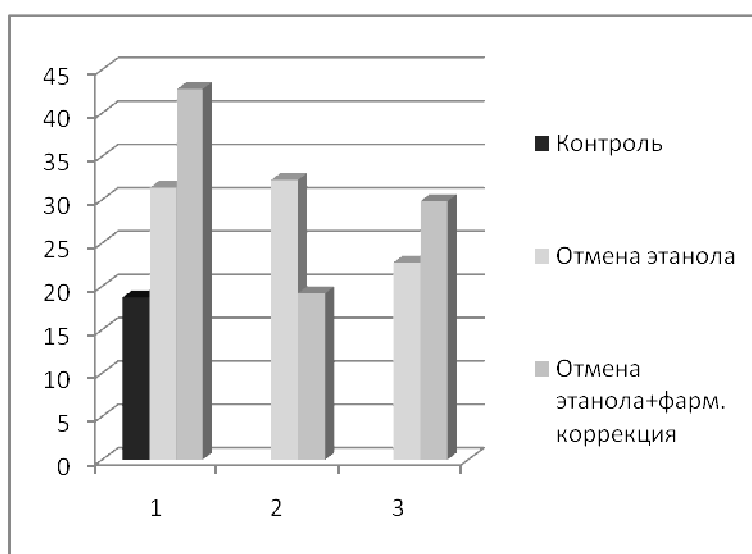


Рис. 5. Активность кислых лизосомальных цистеиновых протеиназ в экстрактах ткани больших полушарий головного мозга крыс при хронической интоксикации этанолом длительностью 29 недель, нмоль/ч·мг белка. 1 – отмена этанола 1 сутки; 2 – отмена этанола 3 суток; 3 – отмена этанола 7 суток.

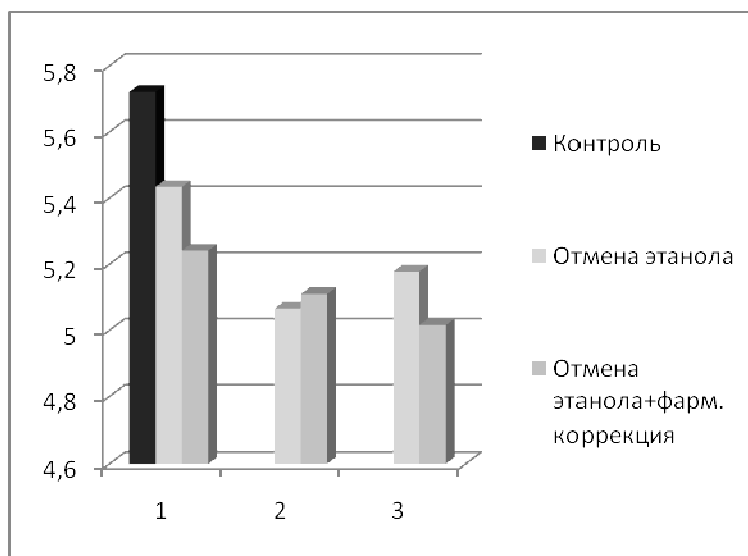


Рис. 6. Активность α_1 -протеиназного ингибитора сыворотки крови при хронической алкогольной интоксикации длительностью 29 недель, мкмоль/с.л. 1 – отмена этанола 1 сутки; 2 – отмена этанола 3 суток; 3 – отмена этанола 7 суток.

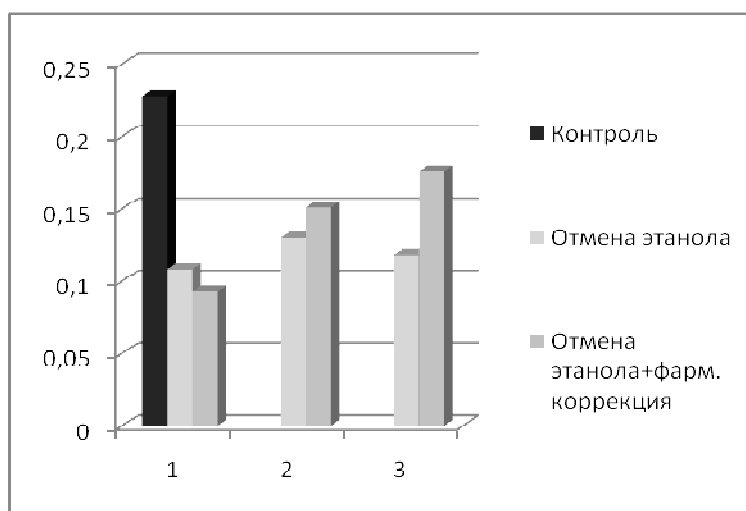


Рис. 7. Активность α_2 -макроглобулина сыворотки крови при хронической алкогольной интоксикации длительностью 29 недель, мкмоль/с.л. 1 – отмена этанола 1 сутки; 2 – отмена этанола 3 суток; 3 – отмена этанола 7 суток.

рез 3 и 7 суток ($p=0,0124$ и $p=0,1160$ соответственно) (рис. 7).

При введении препарата Тиотриазолин активность эндогенных ингибиторов цистеиновых протеиназ в сыворотке крови крыс данных экспериментальных групп не подвергалась изменению ни в одном из случаев независимо от срока отмены этанола ($p=0,4762$).

Таким образом, применение лекарственного препарата Тиотриазолин способствовало восстановлению баланса активности трипсиноподобных протеиназ и их эндогенных ингибиторов в ткани больших полушарий головного мозга через 7 суток, а в ткани мозжечка через 1 сутки после отмены этанола. После осуществления фармакологической коррекции дисба-

ланс активности цистеиновых протеолитических ферментов и их эндогенных ингибиторов устраняется в ткани больших полушарий головного мозга через 3 суток, тогда как в ткани мозжечка стабилизация происходит уже через 1 сутки после отмены этанола.

В сыворотке крови общая протеолитическая активность, а также активность эндогенных ингибиторов цистеиновых протеиназ после хронической алкогольной интоксикации не изменялись. Введение лекарственного средства стабилизировало активность α_2 -макроглобулина сыворотки крови до уровня контроля через 3 суток после отмены этанола. Однако, использование фармакологической коррекции с помощью препарата Тиотриазолин оказалось малоэффективным в отношении α_1 -протеиназного ингибитора так как даже через 7 суток после отмены этанола на фоне применения указанного лекарственного средства данный показатель остается несколько снижен по сравнению с контролем.

Стабилизирующее действие препарата Тиотриазолин на протеолиз возможно обусловлено его способностью предупреждать обратимую и необратимую модификацию белковых молекул, так как, конкурируя за супероксидный радикал с цистеиновыми и метиониновыми фрагментами протеинов биологических мембран, он тем самым предотвращает гибель клеток [7]. Повышение активности эндогенных ингибиторов трипсиноподобных протеиназ до контрольных значений может быть связано с активацией Тиотриазолином трансляции мРНК на рибосомах, обуславливающей усиление синтеза белка [9, 10].

Таким образом, после отмены этанола препарат Тиотриазолин способен корректировать активность протеолитических ферментов и их эндогенных ингибиторов в ткани больших полушарий головного мозга и мозжечке, однако, его использование не приводит к полному восстановлению протеиназо-ингибиторного баланса в сыворотке крови экспериментальных животных.

Заключение

1. При хронической алкогольной интоксикации в условиях отмены этанола происхо-

дит нарушение баланса активности протеолитических ферментов и их эндогенных ингибиторов в ткани головного мозга и в сыворотке крови экспериментальных животных.

2. Тиотриазолин стабилизирует активность трипсиноподобных протеиназ и их эндогенных ингибиторов в ткани больших полушарий головного мозга крыс до уровня контрольных значений через 7 суток после отмены этанола, а в ткани мозжечка через 1 сутки, в то время как дисбаланс активности цистеиновых протеиназ и их эндогенных ингибиторов устраняется в ткани больших полушарий головного мозга через 3 суток, а в ткани мозжечка через 1 сутки после отмены этанола.

3. Тиотриазолин не восстанавливает протеиназо-ингибиторный баланс сыворотки крови в изучаемые сроки отмены этанола: он стабилизирует общую протеолитическую активность, активность эндогенных ингибиторов цистеиновых протеиназ и α_2 -макроглобулина, однако активность α_1 -протеиназного ингибитора даже через 7 суток остается достоверно ниже контроля.

Литература

1. Ethanol Induces Cell Death by Activating Caspase-3 in the Rat Cerebral Cortex / J. Y. Han [et al.] // *Molecules and Cells*. – 2005. – Vol. 20, №2. – P. 189 – 195.
2. Самуилов, В.Д. Программируемая клеточная смерть / В.Д. Самуилов, А.В. Олескин, Е.М. Лагунова // *Биохимия*. – 2000. – Т. 65, № 8. – С. 1029 – 1046.
3. Ходос, О.А. Трипсиноподобные протеиназы и их эндогенные ингибиторы в больших полушариях головного мозга и мозжечке крыс после хронической алкогольной интоксикации / О.А. Ходос, Л.Г. Гидранович, М.М. Сачек // *Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 66-й научной сессии сотрудников университета, Витебск, 27 – 28 января 2011 г.* / Витебский государственный медицинский университет; редкол.: В.П. Дейкало [и др.]. – Витебск, 2011. – С. 161 – 162.
4. Wang, J. The ubiquitin-proteasome system and its role in inflammatory and autoimmune diseases / J. Wang, M.A. Maldonado // *Cellular and molecular immunology*. – 2006. – Vol.3, №4. – P. 255 – 261.
5. Nakashima, K. Leucine suppresses myofibrillar proteolysis by down-regulating ubiquitin-proteasome pathway in chick skeletal muscles / K. Nakashima, A. Ishida, M. Yamazaki // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2005. – Vol. 336, №2. – P. 660 – 667.

6. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) испытанию иммуномоделирующего действия фармакологических средств / М.П. Потапнев [и др.]. – Минск, 1999. – 37 с.
7. Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике / В.А. Визир [и др.]. – Запорожье, 2006. – 36 с.
8. Амосова, Е.Н. Метаболическая терапия поврежденного миокарда, обусловленного ишемией. Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности / Е.Н. Амосова // Укр. кардиол. журн. – 2000. – № 4. – С. 86-92
9. Влияние тиотриазолина на гистоморфологические изменения нейронов коры и гиппокампа в постинсультный период / И.Ф. Беленичев [и др.] // Медицина сегодня. [Электронный ресурс]. – 2007. – №5. – Режим доступа: <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-3094/article-3189/> – Дата доступа: 16.07.2010.
10. Результаты клинического применения антиоксиданта тиотриазолина в комплексном лечении больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / Л. А. Дзяк [и др.] // [Электронный ресурс]. – 2003. – №78. – Режим доступа: <http://www.health-ua.com/articles/324.html> – Дата доступа: 16.07.2010.
11. Буров, Ю.В. Нейрохимия и фармакология алкоголизма / Ю.В. Буров, Н.Н. Ведерникова. – М.: Медицина, 1985. – 240с.
12. Reduction of Alcohol Dependence in Rats after Carotid Glomectomy / O. N. Serova [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2007. – Vol. 144, No. 5. – P. 650 – 652.
13. Nerve growth factor restores mRNA levels and the expression of neuropeptides in the suprachiasmatic nucleus of rats submitted to chronic ethanol treatment and withdrawal / M. M. Paula-Barbosa [et al.] // Journal of Neurocytology / - 2001 / - № 30. – P. 195–207.
14. Ieraci, A. Nicotinamide protects against ethanol-induced apoptotic neurodegeneration in the developing mouse brain / A. Ieraci, D. G. Herrera // PLoS Med. – 2006. – №3. – P. 101.
15. Пархоменко, Ю. М. Характерные метаболические нарушения в тканях крыс, вызванные длительным приемом алкоголя / Ю. М. Пархоменко, Г. В. Донченко, С. Ю. Пилипчук // Укр. біохім. журн. – 2007. – Т.79, №3. – С. 61 – 69.
16. Erlanger, B.F. The preparation and properties of two new chromogenic substrates of trypsin / B.F Erlanger, N. Kokowsky, M. Cohen // Arch Biochem. Biophys. – 1961. – Vol. 95, № 2. – P. 271-278.
17. Ускоренный метод определения основных ингибиторов протеиназ в плазме крови человека: Метод. Рекомендации. / Хватов В.Б., Белова Т.А. – М., 1981. – 27 с.
18. Карягина, И.Ю. Использование метода комплексного определения активности трипсиноподобных протеиназ, α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина в гастроэнтерологической клинике / И.Ю. Карягина, Р.А. Зарембский, М.Д. Балябина // Лабораторное дело. – 1990. – №2. – С. 10 – 13.
19. Thermostable endogenous inhibitors of cathepsins B and H / J.F. Lenney [et al.] // Eur J Biochem. – 1979. – Vol. 101, № 1. – P. 153 – 161.
20. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2003. – 312 с.
21. Фадеев, В.В. Представление данных в оригинальных работах и их статистическая обработка / В.В. Фадеев // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48, N 3. – С. 47 – 48.

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (договор №Б11М-049 от 15.04.2011 г.).

*Поступила 04.08.2011 г.
Принята в печать 02.09.2011 г.*

УНИКАЛЬНЫЕ ХИМИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГИПОХЛОРИТ-ИОНОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ЧАЛЫЙ Г.Ю., ТИТОРОВИЧ О.В., ХЕЙДОРОВ В.П.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра общей, физической и коллоидной химии*

Резюме. Изучение реакций окислительного превращения биологически активных веществ под действием гипохлорит-ионов (OCl^-) представляет интерес для практической медицины и фармации. Недавно установлено, что хлорноватистая кислота (HOCl), содержащая высокоактивную окислительную группу – гипохлорит-ион, образуется в организме и является основным защитным компонентом иммунной системы против бактерий и вирусов. В организме человека гипохлорит-ионы способны моделировать окислительную функцию цитохрома P-450 печени, благодаря чему растворы гипохлорит-ионов используются как лекарственное средство, в том числе инфузионно.

В настоящей работе впервые проведено кинетическое изучение реакции окисления пентоксифиллина гипохлорит-ионами при различных температурах и концентрациях обоих реагентов в водных растворах с физиологическим значением pH. Предложен закон скорости, который описывает кинетику процесса. Установлено, что реакция имеет первый порядок как по окислителю, так и по субстрату. Экспериментально показано, что изменение ионной силы среды не оказывает заметного влияния на скорость окисления. Константа скорости реакции при pH 7,4 и температуре 37°C $k=33,45 \times 10^{-2} \text{ л}/(\text{моль} \times \text{с})$. Были определены параметры активации: энергия активации $E_a=29,20 \text{ кДж/моль}$, энтальпия активации $\Delta H^\ddagger=26,62 \text{ кДж/моль}$, энтропия активации $\Delta S^\ddagger=-168,59 \text{ Дж} \times \text{моль}^{-1} \times \text{K}^{-1}$, энергия Гиббса $\Delta G^\ddagger=78,89 \text{ кДж/моль}$. Предложен механизм реакции.

Проведенные экспериментальные исследования и полученные кинетические результаты могут быть основой для дальнейшего изучения окислительного превращения лекарственных веществ гипохлорит-ионами, а также для использования гипохлорит-ионов в клинической токсикологии при передозировке или отравлении пентоксифиллином и другими веществами.

Ключевые слова: гипохлорит-ионы, пентоксифиллин, кинетика окисления, механизм.

Abstract. The studying of the reactions of oxidative transformation of biologically active substances affected by hypochlorite ions (OCl^-) is of interest for applied medicine and pharmacy. Recently it has been established, that hypochlorous acid (HOCl), containing highly active oxidizing group - hypochlorite ion, is formed in the human organism and is the basic protective component of the immune system against bacteria and viruses. In the human body hypochlorite ions are capable of modelling oxidizing function of liver cytochrome P-450, thanks to this fact hypochlorite ions solutions are used as drugs even intravenously.

In the present work the kinetic study of oxidation reaction of pentoxifylline by means of hypochlorite ions at various temperatures and concentrations of both reagents in water solutions with physiologic value of pH was conducted for the first time. The rate law which describes the kinetics of the process was offered. The reaction was determined to have the first order both according to the oxidizer, and the substrate. It was experimentally shown, that the change of ionic force of the medium did not exert any marked influence on the rate of oxidation. The rate constant of the reaction at pH 7,4 and the temperature 37°C was found to be $k=33,45 \times 10^{-2} \text{ l}/(\text{mol} \times \text{s})$. Activation parameters were found to be: energy of activation $E_a=29,20 \text{ kJ/mol}$, enthalpy of activation $\Delta H^\ddagger=26,62 \text{ kJ/mol}$, entropy of activation $\Delta S^\ddagger=-168,59 \text{ J} \times \text{mol}^{-1} \times \text{K}^{-1}$, Gibbs' energy $\Delta G^\ddagger=78,89 \text{ kJ/mol}$. The reaction mechanism was proposed.

The conducted experimental studies and the obtained kinetic results can serve as a basis for further investigation of oxidative transformation of medicinal substances with hypochlorite ions, and also for the use of hypochlorite ions in clinical toxicology in case of overdosage or pentoxifylline and other substances poisoning.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра общей, физической и коллоидной химии, тел. 8 (0212) 37-23-24 – Чалый Г.Ю.

Вещества, содержащие высокоактивные гипохлорит-ионы (хлорная известь, хлорамин Б и хлорамин Т, гипохлориты щелочных и щелочноземельных металлов), широко применяются в научных исследованиях и в лабораторной практике во многих реакциях в качестве окислителей, в медицине – как дезинфицирующие и антисептические средства [1].

Наибольшее значение среди этой группы веществ имеет гипохлорит натрия. По мнению издания [2], гипохлорит натрия входит в сотню самых важных химических соединений. И это не случайно.

Гипохлорит используется в качестве бытового и промышленного отбеливателя и дезинфектанта, средства очистки и обеззараживания воды, окислителя для многих процессов промышленного химического производства. Как бактерицидное и стерилизующее средство применяется в пищевой промышленности и сельском хозяйстве [3, 4].

Особая роль у гипохлорит-ионов в медицине. В последнее время обнаружены новые химико-биологические свойства этих ионов: оказалось, что хлорноватистая кислота, содержащая гипохлорит-ионы, не является чужеродным веществом для организма и образуется в крови человека (рис. 1) при участии ферментов – миелопероксидазы или пероксидазы эозинофилов в присутствии хлорид-ионов и пероксида водорода по реакции: $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Cl}^- \rightarrow \text{OCl}^- + \text{H}_2\text{O}$. Образующиеся таким путем гипохлорит-ионы, как установлено, являются основными компонентами защиты организма от бактерий и вирусов [5-7]. Это открытие вызвало огромный интерес к химико-биологическим исследованиям в этой области.

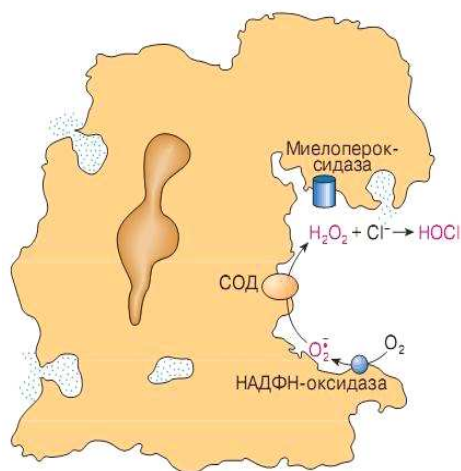
Фундаментальные исследования в этом направлении [10] ученых НИИ Физико-химической медицины и НИИ электрохимии (Ю.М. Лопухин, А.И. Арчаков, В.И. Сергиенко, Г.Ф. Гринберг, Ю.Б. Васильев, А.М. Скундин, О.А. Азизова, А.К. Мартынов, М.А. Мурина, О.М. Панасенко и др.) привели в конечном итоге к созданию функционирующих моделей ферментативных систем, близких по своей эффективности и селективности к системам живого организма, раз-

работке на их основе аппаратуры и средств для использования в различных областях медицины: реаниматологии, хирургии, токсикологии, гинекологии, пульмонологии, урологии, фтизиатрии, стоматологии и др. [11-20]. Выпущены и продолжают активно разрабатываться и внедряться лекарственные формы для наружного и внутреннего применения (в том числе растворы гипохлорита для инъекций).

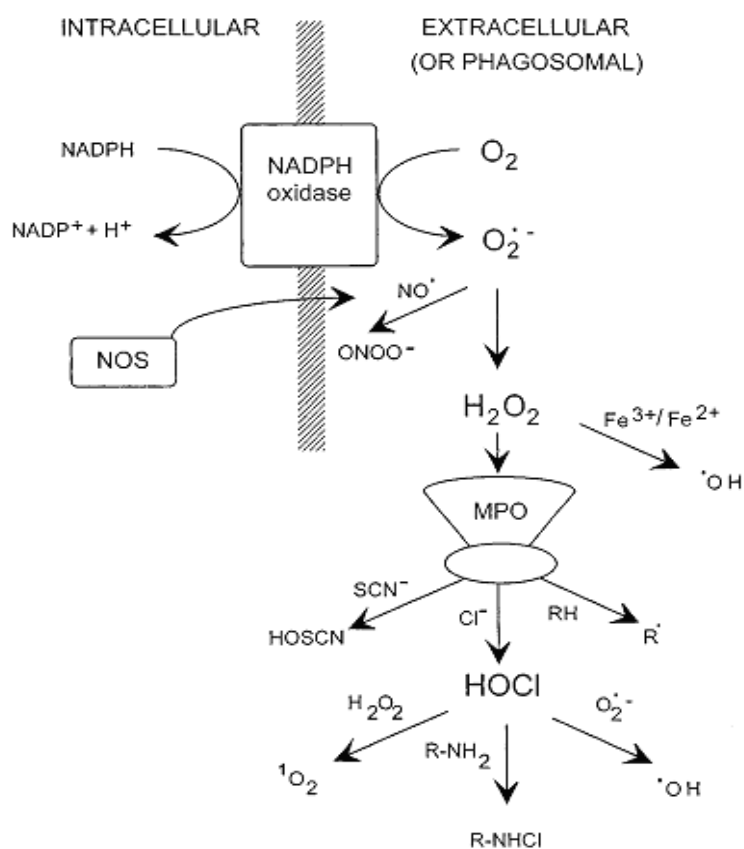
В результате исследований было установлено, что растворы гипохлорита моделируют окислительную (детоксицирующую) функцию цитохрома Р-450 печени и окислительную (фагоцитарную) функцию нейтрофильных лейкоцитов. Эти растворы оказывают детоксицирующее действие на продукты тканевого распада, превращая их в нетоксичные соединения, аналогично цитохрому Р-450. Окисленное соединение всегда лучше растворимо в воде, поэтому легче, чем исходное соединение, может быть вовлечено в другие метаболические превращения или выведено из организма экскреторными органами. Гипохлорит-ионы эффективно инактивируют в крови билирубин, креатинин, мочевины, продукты деградации фибриногена и другие вещества. Эффект «родного вещества» позволяет объяснить высокую эффективность применения гипохлорита и хорошую переносимость его организмом. В связи с этим растворы гипохлорита успешно применяются в терапии деструктивных панкреатитов, печеночно-почечной недостаточности, отравлений, в том числе лекарственными средствами [10].

На протяжении многих лет на кафедре общей, физической и коллоидной химии Витебского государственного медицинского университета проводятся экспериментально-теоретические исследования с использованием гипохлорит-ионов для изучения окислительного превращения биологически активных веществ [21-27].

С началом широкого применения гипохлорит-ионов во многих областях медицины в фармакологии и фармакотерапии предметами изучения стали превращения лекарственных веществ в организме человека при взаимодействии с эндогенными и экзогенными гипохлорит-ионами [28-30], а также фармакокине-



а)



б)

Рис. 1. Согласованная работа ферментов при активации макрофага: а) миелопероксидаза превращает пероксид в гипохлорит (в общем виде) [8]; б) пути образования различных форм окислителей [9].

тика и фармакодинамика вводимого внутривенно гипохлорита натрия, его окислительное действие на биологические субстраты [29, 30].

В работе [10] авторы отмечают, что скорость превращения каждого из компонентов под действием гипохлорит-ионов обусловлена константой скорости реакции и концентрацией окисляемого вещества в крови. Это свидетельствует о том, что задачи по предварительной оценке возможностей использования гипохлорит-ионов при отравлении веществами различной природы и передозировке лекарственными средствами, а также по описанию и изучению лекарственных взаимодействий при использовании гипохлорит-ионов в сочетании с другими лекарственными средствами могут успешно решаться в кинетических экспериментах *in vitro*.

В этой связи особую ценность приобретают результаты кинетических исследований реакций окислительного превращения лекарственных веществ и биологических субстратов под действием гипохлорит-ионов в условиях, наиболее адекватно моделирующих окислительные процессы в организме. В качестве модельного образца было выбрано широко применяемое в настоящее время лекарственное вещество – пентоксифиллин.

Необходимо отметить, что изучение кинетики и механизма окислительного превращения биологически активных веществ под действием гипохлорит-ионов представляет непосредственный интерес для фармацевтического анализа, так как взаимодействие изучаемых веществ и гипохлорит-ионов нередко сопровождается изменением химико-аналитических характеристик реакционной системы (например, образование окрашенного продукта), что дает возможность использовать экспериментальные кинетические результаты для разработки новых более совершенных методик аналитического контроля содержания этих веществ в присутствии близких структурных аналогов без предварительного разделения в различных объектах, в том числе в биологическом материале [33, 34].

Целью настоящего исследования является проведение кинетического анализа процесса окисления модельного лекарственного ве-

щества (пентоксифиллина) гипохлорит-ионами в условиях близких к внутренней среде организма (крови) при физиологическом значении pH (7,4) и определение подходов к выяснению механизма этой реакции и химических и кинетических функций участвующих в реакции биологически активных веществ.

Методы

Для приготовления рабочих растворов использовали бидистиллированную воду. Рабочий раствор гипохлорита натрия (ГХ) с концентрацией $1,35 \times 10^{-2}$ М готовили разбавлением реактива, полученного по описанной ранее методике [27]. Растворы хранили в склянках из темного стекла, концентрацию гипохлорита контролировали йодометрическим титрованием по реакции взаимодействия гипохлорита натрия с йодидом калия в среде концентрированной серной кислоты в соответствии с известной методикой [35]. Выделившийся йод оттитровывали стандартным раствором тиосульфата до исчезновения синей окраски – точки конца титрования (индикатор – крахмал).

Стандартный раствор пентоксифиллина (ПФ) $1,0 \times 10^{-3}$ М готовили из субстанции фармакопейной чистоты и определяли концентрацию методом УФ–спектроскопии при $\lambda=273$ нм. Остальные реактивы имели квалификацию «ч.д.а.» или подвергались дополнительной очистке.

Реакцию изучали в растворах 0,15 М фосфатного буфера при pH 7,4. Для приготовления фосфатного буфера использовали дважды перекристаллизованные из водных растворов дигидрофосфат калия (KH_2PO_4) и гидрофосфат натрия (Na_2HPO_4) квалификации «х.ч.». Точность установления pH растворов контролировали при помощи иономера лабораторного И-160 (производства «ЗИП», г. Гомель).

Процесс окисления проводили в стеклянном реакторе в интервале температур 273–310 К. Необходимые количества растворов ПФ, фосфатного буфера и воды (для поддержания полного объема, постоянного для всех экспериментов) помещали в реакционный сосуд и термостатировали на протяже-

нии 20-30 мин при определенной температуре с точностью $\pm 0,1$ К для приведения в состояние теплового равновесия. Отмеренное количество раствора окислителя, который также термостатировали при той же температуре, быстро добавляли к реакционной смеси и начинали отсчет времени реакции.

Реакцию проводили при избытке OCl^- (от $2,7 \times 10^{-3}$ до $13,5 \times 10^{-3}$ М). Концентрация гипохлорита в реакционной системе находилась в пределах 0,03-0,06%, соответствуя таким образом терапевтической концентрации вводимого внутривенно раствора гипохлорита натрия [10]. Добавка в реакционную систему избытка фенола ($6,4 \times 10^{-1}$ М) вызывала мгновенную остановку реакции. За кинетикой реакции следили фотометрически на спектрофотометре СФ-46 по накоплению окрашенного продукта превращения ПФ при длине волны 630 нм.

Стехиометрию реакции определяли по описанному в литературе подходу [36]. Для этого были проведены различные серии экспериментов с различными концентрациями гипохлорит-ионов и ПФ при условии $C_{\text{OCl}^-} > C_{\text{ПФ}}$. Стехиометрию реакции устанавливали путем приведения в состояние равновесия реакционной смеси, состоящей из NaOCl и ПФ, и определения через 24 часа после начала реакции при $\sim 20^\circ\text{C}$ непрореагировавшего гипохлорита.

Результаты и обсуждение

Изучение реакции окисления пентоксифиллина гипохлорит-ионами в реакционной системе показало, что в интервалах концентраций ПФ $(1,0-9,0) \times 10^{-5}$ моль/л и OCl^- $(2,7-8,1) \times 10^{-3}$ моль/л и температурах $0-37^\circ\text{C}$ кинетические кривые накопления продукта реакции хорошо воспроизводятся (рис. 2).

Анализ кинетических зависимостей показал, что почти при всех условиях на кинетических кривых наблюдаются два характерных участка А и Б (рис. 2 и 3). На участке А происходит быстрое накопление продукта, на участке Б наблюдается максимальный выход продукта реакции и в дальнейшем концентрация его практически не изменяется.

Изменение ионной силы в реакционной среде при добавлении различных количеств 1 М раствора NaCl практически не оказывало влияния на скорость процесса окисления (рис. 4). Влияние ионной силы на реакцию незначительно, по-видимому, вследствие того, что реакция протекает между нейтральной и заряженной частицами.

Для определения кинетического порядка реакции по субстрату и по окислителю исследовали зависимость скорости реакции окисления от концентрации пентоксифиллина и гипохлорит-ионов. Зависимость скорости реакции от концентрации ПФ (при pH 7,4, 293 К, $[\text{OCl}^-] = 6,8 \times 10^{-3}$ моль/л) и от концентрации OCl^- (при $[\text{ПФ}] = 5,0 \times 10^{-5}$ моль/л, pH 7,4, 293 К), представлена в таблице 1.

Из таблицы видно, что скорость реакции взаимодействия ПФ с гипохлорит-ионами в указанных интервалах концентраций реагирующих веществ заметно изменяется. При этом константа скорости в условиях реакции, при изменении концентрации реагентов, остается постоянной в пределах экспериментальных ошибок.

Полученные тангенсы угла наклона графической зависимости в логарифмических координатах «скорость – концентрация» для ПФ и гипохлорит-ионов близки к единице, что указывает на первый порядок реакции по обоим реагентам.

Тогда закон скорости для данной реакции описывается следующим уравнением:

$$dc/dt = k c_{\text{ПФ}} c_{\text{OCl}^-} \quad (1)$$

где $c_{\text{ПФ}}$, c_{OCl^-} – концентрации ПФ и OCl^- соответственно.

Влияние температуры изучали при pH 7,4 в интервале от 273 до 310 К. Концентрации ПФ и OCl^- были равны $5,0 \times 10^{-5}$ и $6,8 \times 10^{-3}$ моль/л соответственно. Константа скорости изменяется с температурой по закону Аррениуса. Зависимость $\lg k = f(1/T)$ является линейной, ее наклон равен $-E_a/R$. Прямая пересекается с осью Y в точке $\lg A$ ($R=0,998$). Величины A и E_a представляют собой предэкспоненциальный множитель и энергию активации соответственно.

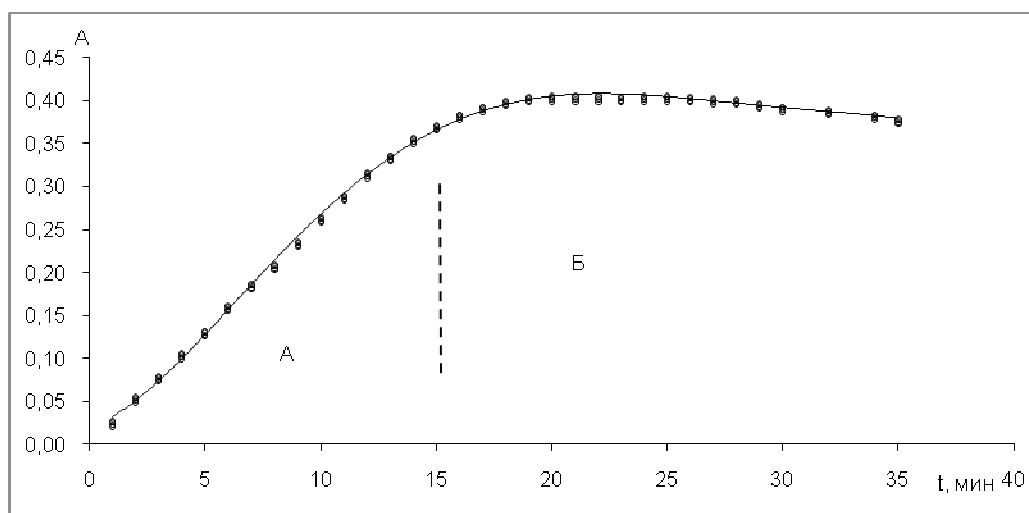


Рис. 2. Зависимость накопления продукта реакции от времени в 4-х параллельных опытах.
 $T=293\text{ K}$, $\text{pH } 7,4$, $C_{\text{OCl}^-}=6,8 \times 10^{-3}\text{ M}$, $C_{\text{ПФ}}=5,0 \times 10^{-5}\text{ M}$.

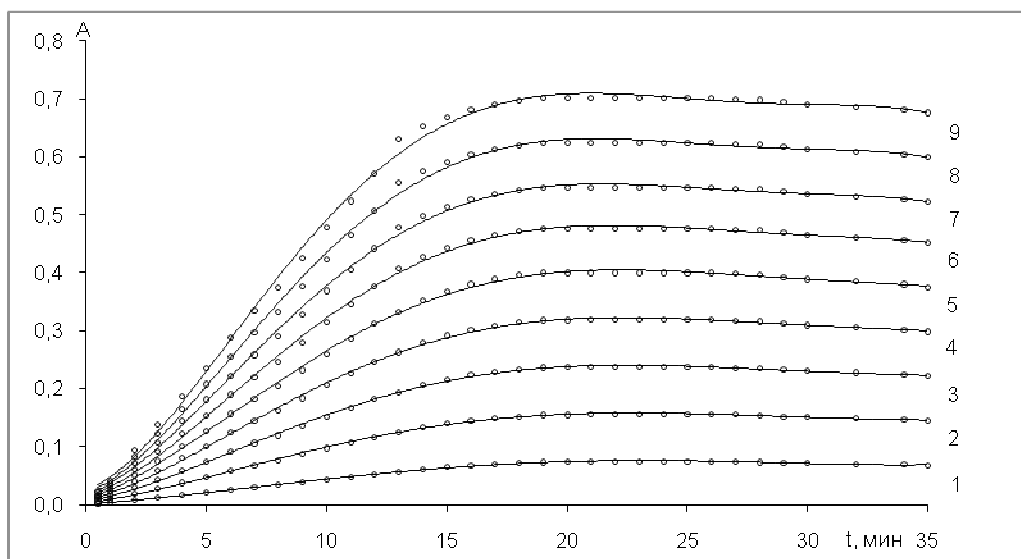


Рис. 3. Ход кинетических кривых накопления продукта реакции в зависимости от $[\text{ПФ}]_0$. $[\text{ПФ}]_0$, моль/л: 1 – $1,0 \times 10^{-5}$, 2 – $2,0 \times 10^{-5}$, 3 – $3,0 \times 10^{-5}$, 4 – $4,0 \times 10^{-5}$, 5 – $5,0 \times 10^{-5}$, 6 – $6,0 \times 10^{-5}$, 7 – $7,0 \times 10^{-5}$, 8 – $8,0 \times 10^{-5}$, 9 – $9,0 \times 10^{-5}$. $T=293\text{ K}$, $\text{pH } 7,4$, $C_{\text{OCl}^-}=6,8 \times 10^{-3}\text{ M}$.

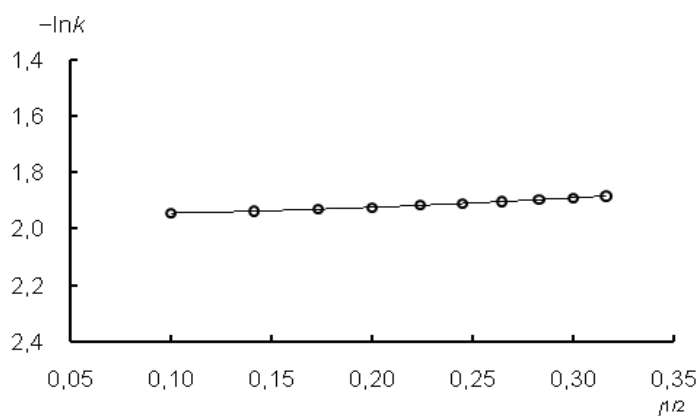


Рис. 4. Влияние ионной силы (I) на скорость окисления ПФ в присутствии гипохлорит-ионов.
 $\text{pH } 7,4$, $T=293\text{ K}$, $C_{\text{ПФ}}=5,0 \times 10^{-5}\text{ M}$.

Таблица 1

**Результаты зависимости скорости и константы скорости реакции
от изменения концентрации ПФ и ОСГ при pH 7,4, T=293 К**

[ПФ] ₀ , моль/л	[ОСГ] ₀ , моль/л	W, моль/(л×с)	k, л/(моль×с)
1,0×10 ⁻⁵	6,8×10 ⁻³	9,37×10 ⁻⁹	1,39×10 ⁻¹
2,0×10 ⁻⁵	6,8×10 ⁻³	2,09×10 ⁻⁸	1,55×10 ⁻¹
3,0×10 ⁻⁵	6,8×10 ⁻³	3,25×10 ⁻⁸	1,60×10 ⁻¹
4,0×10 ⁻⁵	6,8×10 ⁻³	4,40×10 ⁻⁸	1,63×10 ⁻¹
5,0×10 ⁻⁵	6,8×10 ⁻³	5,56×10 ⁻⁸	1,65×10 ⁻¹
6,0×10 ⁻⁵	6,8×10 ⁻³	6,71×10 ⁻⁸	1,66×10 ⁻¹
7,0×10 ⁻⁵	6,8×10 ⁻³	7,87×10 ⁻⁸	1,67×10 ⁻¹
8,0×10 ⁻⁵	6,8×10 ⁻³	9,03×10 ⁻⁸	1,67×10 ⁻¹
9,0×10 ⁻⁵	6,8×10 ⁻³	1,02×10 ⁻⁷	1,68×10 ⁻¹
5,0×10 ⁻⁵	1,4×10 ⁻³	1,11×10 ⁻⁸	1,64×10 ⁻¹
5,0×10 ⁻⁵	2,7×10 ⁻³	2,24×10 ⁻⁸	1,66×10 ⁻¹
5,0×10 ⁻⁵	4,1×10 ⁻³	3,35×10 ⁻⁸	1,65×10 ⁻¹
5,0×10 ⁻⁵	5,4×10 ⁻³	4,45×10 ⁻⁸	1,65×10 ⁻¹
5,0×10 ⁻⁵	6,8×10 ⁻³	5,56×10 ⁻⁸	1,65×10 ⁻¹
5,0×10 ⁻⁵	8,1×10 ⁻³	6,72×10 ⁻⁸	1,66×10 ⁻¹
		k _{ср} =(16,50±0,26)×10 ⁻² л/(моль×с)	

Таблица 2

**Кинетические и активационные параметры реакции окисления пентоксифиллина
гипохлорит-ионами**

Изучаемая реакция	pH	k×10 ² , л / (моль×с)	E _a , кДж/моль	ΔH [‡] , кДж/моль	-ΔS [‡] , Дж×моль ⁻¹ ×K ⁻¹	ΔG [‡] , кДж/моль	Лите- ратура
ПФ+ОСГ	7,4	33,45	29,20	26,62	168,59	78,89	наст. работа

$k=2,75 \times 10^4 \exp(-29,20/RT)$ л/(моль×с)
(E_a выражена в кДж/моль).

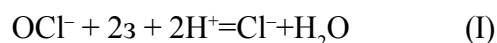
Для изучаемого окислительного процесса рассчитаны параметры активации ΔH[‡], ΔS[‡] и ΔG[‡] (табл. 2).

Отрицательное значение энтропии и низкое значение предэкспоненты характерны для многих окислительных, сложных ионно-молекулярных процессов и образования промежуточных комплексов. Высокие положительные величины ΔH[‡] и ΔG[‡] свидетельствуют, что переходное состояние сильно сольватировано.

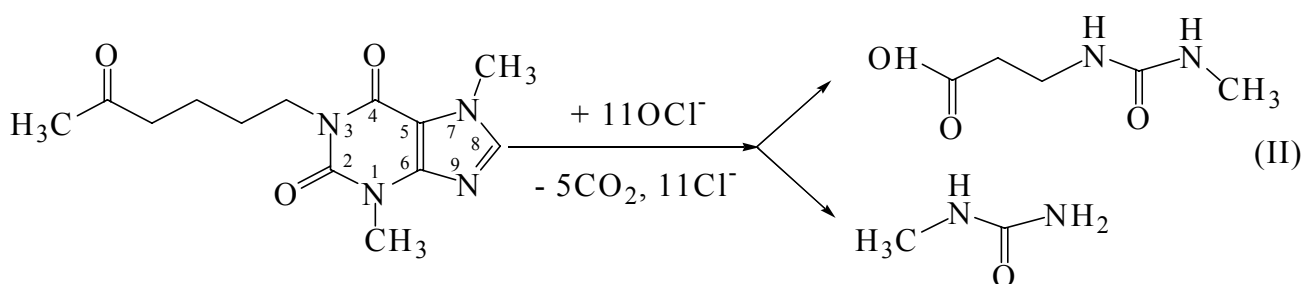
При избытке пентоксифиллина окисление останавливается на промежуточных стадиях. Наоборот, при избытке ОСГ, как и при

внутривенном введении растворов гипохлорита натрия, процесс идет до конечных сильно окисленных продуктов, таких как N-(3-карбоксихипропил)-N'-метилмочевина, метилмочевина и др.

Восстановление гипохлорит-иона до хлорид-иона требует присоединения двух электронов и двух протонов. Таким образом, в согласии с проведенным экспериментом для глубокого окисления 1 моля пентоксифиллина требуется 11 молей ОСГ:

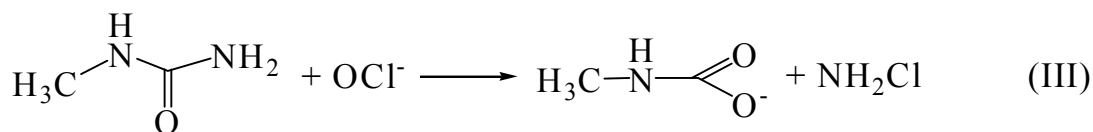


Соответственно реакция окисления пентоксифиллина под действием ОСГ-ионов описывается уравнением II.



С учетом результатов эксперимента и анализа литературных данных о превращениях пуриновых оснований и ксантинпроизводных [37] механизм реакции (II) можно представить следующим образом. Первичным продуктом взаимодействия ГХ с ПФ в водной среде в слабощелочном растворе является 8-оксопентоксифиллин, который подвергается дальнейшему окислению OCl^- с образованием серии продуктов расщепления гетероциклической пуриновой системы [38].

Насыщение сопряженной π -электронной системы по двойной связи $\text{C}_5=\text{C}_6$ приводит к быстрому исчезновению характерного ультрафиолетового поглощения в области $\lambda_{\text{max}}=273$ нм. После образования 5,6-диоксипентоксифиллина происходит гидролитическое расщепление по связи C_5-C_6 с образованием метилпарабановой кислоты, которая при дальнейшем окислении декарбоксилируется с образованием метилмочевины, последняя окисляется с выделением хлорамина (III):



Продукт окисления – хлорамин – определяли по интенсивности максимума поглощения в УФ-спектре при $\lambda=244$ нм.

Хлорамин термодинамически недостаточно устойчив, его накопление, состояние химического равновесия и гидролиз могут характеризовать кривые на рисунках 2 и 3. Из рисунка 2 видно, что вначале происходит увеличение концентрации продукта, затем наблюдается равновесное «плато», после чего

концентрация продукта реакции начинает постепенно уменьшаться.

Таким образом, в эксперименте в условиях близких к внутренней среде организма (при pH 7,4 и температуре 37°C) окисление ПФ происходит довольно эффективно. Это позволяет сделать следующее заключение: в зависимости от концентрации OCl^- окисление может проходить в мягких и более жестких условиях. Проведенный эксперимент позволяет сделать вывод о том, что *in vitro* гипохлорит-ионы в апробированных в медицинской практике концентрациях (0,03–0,06 %) могут, разрушая структуру пентоксифиллина, с одной стороны изменять его фармакологическую активность, с другой стороны – служить антидотом в клинической токсикологии при передозировке или отравлении лекарственными средствами, содержащими ПФ и другие производные пурина.

На основании проведенных кинетических исследований разработан способ опреде-

ления ПФ в медико-фармацевтических объектах, материал этих результатов находится в Национальном центре экспертиз интеллектуальной собственности.

Заключение

Полученные экспериментальные результаты кинетического исследования окислительного превращения ПФ под действием гипохлорит-ионов.

хлорит-ионов *in vitro* можно обобщить следующим образом:

1. Впервые изучены кинетические закономерности и предложен наиболее вероятный механизм окислительного превращения ПФ при физиологических условиях внутренней среды организма.

2. При pH 7,4 и температуре 37°C константа скорости равна $k=33,45 \times 10^{-2} \text{ л/(моль} \cdot \text{с)}$.

3. Параметры активационного состояния данной реакции равны: энергия активации $E_a=29,20 \text{ кДж/моль}$, энтальпия активации $\Delta H^\ddagger=26,62 \text{ кДж/моль}$, энтропия активации $\Delta S^\ddagger=-168,59 \text{ Дж} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$, энергия Гиббса $\Delta G^\ddagger=78,89 \text{ кДж/моль}$.

4. Проведенные экспериментальные исследования и полученные кинетические результаты могут быть основой для дальнейшего изучения окислительного превращения лекарственных веществ гипохлорит-ионами, а также для использования гипохлорит-ионов в клинической токсикологии при отравлении ПФ и другими веществами.

Литература

- Weisblatt, J. Chemical Compounds / D.E. Newton, C.B. Montney, J. Weisblatt. – Thomson Gale, 2006. – 981 p.
- Myers, R. L. The 100 Most Important Chemical Compounds: A Reference Guide / R.L. Myers. – Westport: Greenwood Press, 2007. – P. 260.
- Clifford, W. – Handbook of chlorination and alternative disinfectants: 4-th edition / W. Clifford. – A Wiley-Interscience Publication, 1999. – 1659 p.
- Швецов, А.Б. Хлорные дезинфектанты и их применение в современной водоподготовке / А.Б. Швецов [и др.] // Молекулярные технологии. – 2009. – №3. – С. 98–121.
- Kettle, A.J. Assays for the chlorination activity of myeloperoxidase / A.J. Kettle, C.C. Winterbourn // Methods Enzymol. – 1994. – Vol. 233. – P. 502–512.
- Панасенко, О.М. Гипохлорит и окислительная модификация липопротеинов крови человека: дис. ... докт. биол. наук: 03.00.04 / О.М. Панасенко. – Москва: НИИ физико-химической медицины Минздрава России, 1998. – 205 с.
- Rosen, H. Methionine oxidation contributes to bacterial killing by the myeloperoxidase system of neutrophils / H. Rosen [et al.] // PNAS. – 2009. – Vol. 106, № 44. – P. 18686–18691.
- Болдырев, А.А. Окислительный стресс и мозг / А.А. Болдырев // Сорос. образ. журн. – 2001. – Т. 7, № 4. – С. 21–28.
- Hampton, M.B. Inside the Neutrophil Phagosome: Oxidants, Myeloperoxidase, and Bacterial Killing / M.B. Hampton, A.J. Kettle, C.C. Winterbourn // BLOOD (The Journal of The American Society of Hematology). – 1998. – № 9. – P. 3007–3017.
- Федоровский, Н.М. Непрямая электрохимическая детоксикация: Пособие для последипломной подготовки врачей / Н.М. Федоровский. – М.: Медицина, 2004. – 144с.
- Петров, С.И. Применение гипохлорита натрия в клинической токсикологии: дис. ... докт. мед. наук: 14.00.20 / С.И. Петров. – Москва: НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 2005. – 194 с.
- Сергиенко, В.И. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение / В.И. Сергиенко, Р. Джеллиф, И.Б. Бондарева – М.: - Издательство РАМН, 2003. – 208 с.
- Салманов, С.А. Гипохлорит натрия в лечении и профилактике почечной недостаточности ишемического и инфекционного генеза: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.40 / С.А. Салманов. – Москва, 2000. – 174 с.
- Бубнова, Л.Е. Механизмы лечебного эффекта гипохлорита натрия у больных с некоторыми формами тиреотоксикоза: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / Л.Е. Бубнова. – Саранск, 2004. – 118 с.
- Князев, И.О. Применение интравагинального электрофореза раствора натрия гипохлорита в реабилитации женщин репродуктивного возраста, перенесших внематочную беременность: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / И.О. Князев. – Краснодар, 2007. – 158 с.
- Слободенюк, И.Ф. Опыт лечения эмпиемы плевры / И.Ф. Слободенюк [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 87–89.
- Петросян, Э.А. Влияние натрия гипохлорита на некоторые звенья гомеостаза при лечении экспериментального желчного перитонита / Э.А. Петросян [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 11. – С. 98–102.
- Емельянов, Д.Н. Современные медикаментозные и немедикаментозные способы лечения хронических диффузных заболеваний печени / Д.Н. Емельянов [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2005. – Т.15, №.3. – С. 56–58.
- Щупак, А.Ю. Оценка эффективности комплексной терапии токсического гепатита вследствие употребления спиртосодержащих дезинфектантов / А.Ю. Щупак [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 6. – С. 58–63.
- Маркина, В.М. Оценка влияния экстракорпорального ультрафиолетового облучения крови с гипохлоритом натрия на динамику воспалительного процесса в бронхиальной системе больных хроническим обструктивным бронхитом / В.М. Маркина, С.М. Юдина // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – № 2. – С. 102–105.
- Хейдоров, В.П. Применение фенолгипохлоритной

- реакции для фотоэлектроколориметрического определения соединений группы пурина: дис. ... канд. фарм. наук: 792 / В.П. Хейдоров. – Москва: 1-й Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова, 1971. – 171 с.
22. Хейдоров, В.П. Исследование кинетики реакций образования соединений индофенолового типа и использование их в фармацевтическом анализе: дис. ... докт. фарм. наук: 15.00.02 / В.П. Хейдоров. – Москва: Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, 1993. – 441 с.
23. Ершов, Ю.А. Кинетика и термодинамика реакции N-хлорбензолсульфонамида натрия с 1,3-диметилксантином / Ю.А. Ершов, В.П. Хейдоров, Н.Н. Мушкамбаров // Кинет. и катализ. – 1989. – Т. 30, № 1. – С. 38–43.
24. Хейдоров, В.П. Кинетика и механизм реакции в системе теофиллин-хлорамин-тимол / В.П. Хейдоров, Ю.А. Ершов, В.А. Поленов // Кинет. и катализ. – 1991. – Т. 32, № 5. – С. 1067–1072.
25. Kheidorov, V.P. The kinetics of the reaction between methyluracil and sodium hypochlorite / V.P. Kheidorov, Yu.A. Ershov, O. A. Zhabkina // Russian Journal of Physical Chemistry A, Focus on Chemistry. – 2003. – Vol. 77, № 4. – P. 571–574.
26. Kheidorov, V.P. The kinetics of pentoxyl oxidation by hypochlorite ions / V.P. Kheidorov, Yu.A. Ershov, O. A. Zhabkina // Russian Journal of Physical Chemistry A, Focus on Chemistry. – 2006. – Vol. 80, № 3. – P. 353–356.
27. Kheidorov, V.P. Oxidation of 1,3,7-trimethylxanthine by hypochlorite ion / V.P. Kheidorov [et al.] // Russian Journal of Physical Chemistry A, Focus on Chemistry. – 2011. – Vol. 85, № 8. – P. 1358–1362.
28. Nakamura, M. Reactions of 1-Methyl-2-Mercaptoimidazole with Hypochlorous Acid and Superoxide / M. Nakamura, N. Shishido, H. Akutsu // Jpn. J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 57. – P. S34–S35.
29. Lai, W.G. Metabolism of Trimethoprim to a Reactive Iminoquinone Methide by Activated Human Neutrophils and Hepatic Microsomes / W.G. Lai, N. Zahid, J.P. Uetrecht // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1999. – Vol. 291. – P. 292–299.
30. Lu, W. Possible bioactivation pathways of lamotrigine / W. Lu, J.P. Uetrecht // Drug Metab. Dispos. – 2007. – Vol. 35, № 7. – P. 1050–1056.
31. Jerlich, A. Kinetics of tryptophan oxidation in plasma lipoproteins by myeloperoxidase-generated HOCl / A. Jerlich [et al.] // Eur. J. Biochem. – 2000. – Vol. 267, № 13. – P. 4137–4143.
32. Hawkins, C.L. Hypochlorite-induced oxidation of amino acids, peptides and proteins / C.L. Hawkins, D.I. Pattison, M.J. Davies // Amino Acids. – 2003. – Vol. 25. – P. 259–274.
33. Чалый, Г.Ю. Изучение кинетики окисления лекарственных веществ для целей фармацевтического анализа / Г.Ю. Чалый, О.В. Титорович, В.П. Хейдоров // Вестник фармации. – 2009. – № 4. – С. 39–45.
34. Carreto, M.L. Simultaneous spectrophotometric determination of o-cresol and m-cresol in urine by use of the kinetic wavelength-pair method / M.L. Carreto [et al.] // Analyst. – 1996. – Vol. 121, № 11. – P. 1647–1652.
35. Алексеев, В.Н. Количественный анализ / В.Н. Алексеев – М.: «Химия», 1972. – 504 с.
36. Катре, Й.Р. Кинетика и механизм окисления L-аланина N-бромфталимидом в присутствии додецилсульфата натрия / Й.Р. Катре, Г.К. Джоши, А.К. Сингх // Кинет. и катализ. – 2009. – Т. 50, № 3. – С. 386–396.
37. Adams, R. The biochemistry of nucleic acids / R. Adams, J. Knowler, D. Leader – L., N.–Y.: Chapman and Hall, 1986. – 526 p.
38. Eicher, T. The chemistry of heterocycles. Structures, reactions, synthesis, and applications / T. Eicher, H.S. Hauptmann. – Wiley–VCH, 2003. – 571 p.

Поступила 06.07.2011 г.

Принята в печать 02.09.2011 г.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Цель журнала «Вестник ВГМУ» состоит в том, чтобы представить аудитории оригинальные работы ученых ВГМУ, Беларуси, СНГ и других стран, имеющие значение для медицины, нормальной жизнедеятельности и совершенствования преподавания в медицинском вузе. В журнале могут печататься статьи иностранных авторов на английском языке.

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь по медицинской, фармацевтической и биологической отраслям науки. Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания.

Журнал печатает:

- **ПОЛНОРАЗМЕРНЫЕ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ.** Такие статьи содержат результаты оригинальных исследований.

- **ОБЗОРЫ.** Цель обзоров состоит в изложении существа проблемы и ее важности. Изложение материала должно быть доступно специалистам смежных областей. Основное внимание обзоров следует сконцентрировать на результатах современных исследований.

- **КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ.** Раздел предназначен для публикации результатов наиболее актуальных научных исследований, представляющих особую важность. Желательно, чтобы краткое сообщение не превышало 3-х страниц машинописного текста и содержало не более 2-х иллюстраций. Сообщения должны быть исчерпывающими по своему содержанию и начинаться с небольшого вводного абзаца, убеждающего читателя в необходимости прочтения всего сообщения.

- **ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ.** Этот раздел журнала содержит материалы переписки с редакцией, касающиеся критических замечаний по поводу опубликованных в журнале работ, или информацию, требующую безотлагательного обсуждения.

- **НОВОСТИ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** В этом разделе освещаются вопросы, связанные с научным прогрессом в Республике Беларусь. Публикуются также материалы по результатам прикладных разработок, рекламируется продукция биотехнологической и фармацевтической промышленности и др.

- **ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕДСТОЯЩИХ НАУЧНЫХ ФОРУМАХ.** Этот раздел предназначен для публикации предварительных сообщений о планируемых научных форумах, представляющих интерес для международной научной общественности.

Объем научной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другое), что соответствует 8 страницам текста, напечатанного через 2 интервала между строками. Краткие сообщения – 3 страницы, обзор литературы – 15 страниц.

В редакцию направляются два экземпляра рукописи. Размеры полей: сверху – 2,5 см; снизу – 2,5 см; слева – 2 см; справа – 2 см. Текст статьи и графические файлы иллюстраций необходимо представить на дискете 3,5 дюйма стандартного формата. При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word или Word Perfect. При этом запрещается использование жирного шрифта и курсива.

Рукописи статей представляются на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке).

Каждая полноразмерная статья должна включать следующие элементы:

аннотацию;

фамилию и инициалы автора (авторов) статьи, ее название;

введение;

основную часть, включающую разделы «Методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение»;

заключение, завершаемое четко сформулированными выводами;

список использованной литературы.

Название статьи должно отражать основную идею выполненного исследования, быть по возможности кратким, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

Титульная страница должна содержать: полное название статьи; фамилии и инициалы авторов, их место работы, а также почтовый адрес и телефоны того автора, с кем следует вести редакционную переписку и кому следует отсылать корректуру; сокращенный вариант названия статьи (не более 40 знаков); ключевые слова (не более 6) для составления указателя.

Аннотация на русском и английском языках (100-150 слов) должна содержать: вводную часть, краткое описание методов, результатов исследования и заключение, а также ясно излагать содержание статьи и быть пригодной для опубликования в аннотациях к журналам отдельно от статьи.

В разделе «Введение» должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны не решенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Во введении следует избегать специфических понятий и терминов. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

Основная часть статьи должна содержать описание методики, аппаратуры, объектов исследования и подробно освещать содержание исследований, проведенных автором (авторами). Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

Основная часть статьи может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками) и содержать анализ последних публикаций, посвященных решению вопросов, относящихся к данным подразделам.

Иллюстрации, формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте. На обороте каждой иллюстрации следует указать «верх», номер рисунка, а также фамилию первого автора. Размер присылаемых рисунков должен быть выбран с учетом их уменьшения в тексте вдвое-втрое. Толщина линий на рисунках должна быть такой, чтобы после уменьшения она составила 0,2 мм. Размеры рисунков не должны превышать 24х40 см, однако полезно помнить, что для простых графиков конечный горизонтальный размер составляет 6-8 см. К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций. Копии рисунков и фотографий для второго и третьего экземпляров статьи должны содержать все необходимые буквенные и цифровые надписи. Подписи к рисункам печатаются через два интервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками.

Каждая таблица должна быть отпечатана на отдельном листе бумаги через два интервала, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Место, где в тексте должна быть помещена таблица, отмечается квадратом на левом поле, в котором ставится номер таблицы. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений.

В разделе «Заключение» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения и четко сформулированы выводы. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Размерность величин должна быть выражена в единицах Международной Системы (СИ), однако при необходимости в скобках после единиц измерения СИ может быть указана размерность в других системах.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Список располагается в конце текста, ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1], [2]).

Список включает работы отечественных и зарубежных авторов. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. В статье не рекомендуются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором.

Желательно использовать общепринятые сокращения.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается. Статьи принимаются только с визой руководителя и обязательно при наличии экспертного заключения о возможности опубликования материалов в печати и других средствах массовой информации.

Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

Подписано в печать 02.09.2011 г. Формат 1/8.

Бумага типографская №2. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 22,32

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.