ISSN 1607-9906

ВЕСТНИК

ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Том 10

№ 4

2011

ВГМУ

ОСНОВАН В 1934 Г.

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

В Е С Т Н И К

Витебского государственного медицинского университета

Том 10 №4 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. Адаскевич (Витебск), Ю.В. Алексеенко (Витебск), А.П. Божко (Витебск), С.Н. Занько (Витебск), Р.В. Кадушко (Витебск), Ю.В. Крылов (Витебск), С.А. Лихачев (Минск), И.Ю. Малышев (Москва), Е.Б. Манухина (Москва), А.Г. Мрочек (Минск), В.И. Новикова (Витебск), В.И. Петухов (Витебск), П.Т. Петров (Минск), И.М. Прищепа (Витебск), М.И. Римжа (Минск), Г.И. Сидоренко (Минск), Л.П. Титов (Минск), В.М. Холод (Витебск), В.П. Филонов (Минск), И.А. Флоряну (Витебск), В.М. Цыркунов (Гродно)

Секретариат:
И.А. Бебешко, Л.М. Родкина

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

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

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь, свидетельство № 108 от 22.04.2009 г.
ISSN 1607-9906
© Витебский государственный медицинский университет, 2011

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Дейкало В.П., Мастыков А.Н., Болобошко К.Б.
Обогащенная тромбоцитами плазма в лечении заболеваний и повреждений опорно-двигательного аппарата — 6

Серикова Е.В.
Возможность лабораторного прогнозирования эффективности терапии сердечно-сосудистых заболеваний на основе фармакогенетических тестов — 13

Физиология

Кореневская Н.А., Городецкая И.В., Евдокимова О.В., Гусакова Е.А.
Динамика ответной реакции гипофизарно-тиреоидной системы при хроническом стрессовом воздействии у крыс с интактным и изменённым тиреоидным статусом — 21

Микробиология

Шилин В.Е., Окулич В.К., Булавкин В.П.
Тест-системы «ИД-ЭНТЕР» и «АБ-ГРАМ (-)» для определения этиологической роли грамотрицательных микроорганизмов и спектра их резистентности к антибиотикам при синдроме диабетической стопы — 30

Внутренние болезни

Антонышева О.В., Козловский В.И.
Когнитивные расстройства у больных артериальной гипертензией — 37

Сиротко О.В., Литвяков А.М.
Критерии диагностики эрозивных поражений суставов у пациентов с ревматоидным артритом — 43

Пальгуева А.Ю., Литвяков А.М.
Структурно-функциональная (ультразвуковая) характеристика состояния магистральных артерий при ревматоидном и реактивном артритах — 51

Акушерство и гинекология

Дивакова Т.С., Мицкевич Е.А., Тихонова Л.В.
Гормональный профиль пациенток с пролапсом гениталий и недержанием мочи — 61

CONTENTS

Review

Deykalo V.P., Mastykov A.N., Boloboshko K.B.
Blood platelet - rich plasma in the treatment of diseases and lesions of the locomotor system — 6

Serikova E.V.
The possibility of laboratory prognosis of cardiovascular diseases therapy efficacy on the basis of pharmacogenetic tests — 13

Physiology

Korenevskaya N.A., Gorodetskaya I.V., Yevdokimova O.V., Gusakova E.A.
The dynamics of hypophysial-thyroid system response in case of chronic stress influence in rats with intact and changed thyroid status — 21

Microbiology

Shilin V.E., Okulich V.K., Bulavkin V.P.
Test-systems «ID-ENTER» and «AB-GRAM (-)» for determining the etiological role of gram-negative microorganisms and the spectrum of their antibiotic resistance in diabetic foot syndrome — 30

Internal medicine

Antonysheva O.V., Kozlovsky V.I.
Cognitive disturbances in patients with arterial hypertension — 37

Sirotko O.V., Litvyakov A.M.
Diagnostic criteria of erosive lesions of the joints in patients with rheumatoid arthritis — 43

Palguyeva A.Y., Litvyakov A.M.
Structural-functional (ultrasonic) characteristics of the main arteries condition in rheumatoid and reactive arthritis — 51

Obstetrics and gynecology

Divakova T.S., Mitskevich E.A., Tikhonova L.V.
Hormone profile of female patients with genitals prolapse and incontinence of urine — 61

Педиатрия

Каллаур Е.Г.
Характеристика показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей и юных спортсменов, ранее часто болевших острыми респираторными инфекциями

65

Каллаур Е.Г.
Характеристика лабораторных показателей состояния сердечно-сосудистой системы у детей и юных спортсменов, ранее часто болевших острыми респираторными инфекциями

75

Хирургия

Русецкая М.О.
Изменение лабораторных показателей при остром, подостром и хроническом плевритах

86

Неврология и нейрохирургия

Багинский Ф.В.
Выявление мутаций rs2104286, rs12722489 и rs6897932 в IL2RA и IL7RA генах у пациентов с рассеянным склерозом, проживающих в Гомельской области

90

Инфекционные и паразитарные болезни

Жильцов И.В., Веремей И.С., Семенов В.М., Небосько Е.Л.
Тест-система «Биолактам» – эффективное средство для выявления бактерий, устойчивых к антибиотикам бета-лактамного ряда

98

Психиатрия и наркология

Копытов А.В.
Мотивы употребления алкоголя подростками и молодыми людьми с проблемами алкогольной зависимости

105

Гигиена и экология

Иванов В.С., Черкасова О.А.
Загрязнение почв г. Витебска сульфатами, нитратами и нефтепродуктами

111

Иванов В.С. , Черкасова О.А.
Котельные станции как источник загрязнения почвы тяжелыми металлами

120

Григорьева С.В., Миклис Н.И.
Антимикробная активность новых моюще-дезинфицирующих и стерилизующих растворов

131

Pediatrics

Kallaur E.G.
The characteristic of indices of the cardiovascular system functional state in children and young sportsmen having often been ill with acute respiratory infections earlier

65

Kallaur E.G.
The characteristic of laboratory findings of the cardiovascular system state in children and young sportsmen having often been ill with acute respiratory infections earlier

75

Surgery

Rusetskaya M.O.
Changes of laboratory findings in acute, subacute and chronic pleurites

86

Neurology and neurosurgery

Baginsky F.V.
Detection of mutations of rs2104286, rs12722489 and rs6897932 in IL2RA and IL7RA genes in patients with multiple sclerosis living in Gomel region

90

Infectious and parasitic diseases

Zhiltsov I.V., Veremey I.S., Semenov V.M., Nebosko E.L.
Test-system «Biolactam» as an efficient means for detection of bacteria resistant to beta-lactam antibiotics

98

Psychiatry and narcology

Kopytov A.V.
The motives of alcohol consumption by adolescents and young people with alcohol dependence problems

105

Hygiene and ecology

Ivanov V.S., Cherkasova O.A.
Pollution of Vitebsk city soils with sulfates, nitrates and oil products

111

Ivanov V. S., Cherkasova O.A.
Boiler-plants as the source of soil pollution with heavy metals

120

Grigoryeva S.V., Miklis N.I.
Antimicrobial activity of new washing, disinfecting and sterilizing solutions

131

Стоматология

Князева М.А.
Виды стоматологических фотополимеризационных устройств и их сравнительная характеристика

Крупченко М.С., Кабанова С.А. 148
Клинико-лабораторные показатели и этиотропное лечение гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у детей

Кабанова А.А., Голубцов В.В., Самсонова И.В., Богдан Н.Ю. 155
Влияние препарата «Мексибел» на репарацию тканей в эксперименте

Фармакология

Ковалева М.В. 160
Кардиопротекторное действие ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента при генетически обусловленной артериальной гипертензии

Ходос О.А., Гидранович Л.Г., Сачек М.М. 168
Действие этилметилгидроксипиридина сукцината и тиотриазолина на протеолиз в эксперименте in vitro

Педагогика и психология высшей школы

Дейкало В.П., Коневалова Н.Ю., Гайдукова А.В., Городецкая И.В., Кабанова С.А., Кугач В.В., Приступа В.В., Таллер В.А. 173
Учебный процесс глазами преподавателей и студентов

Церковский А.Л. 180
Личностные детерминанты стрессоустойчивости студентов

Юбилей

Приступа В.В., Василенко Н.И. 186
Факультету подготовки иностранных граждан ВГМУ – 30 лет!

Правила для авторов 190

Stomatology

Knyazeva M.A. 138
The types of dental photopolymerization devices and their comparative characteristic

Krupchenko M.S, Kabanova S.A. 148
Clinical and laboratory indices and etiotropic treatment of pyo-inflammatory diseases of the maxillofacial region in children

Kabanova A.A., Golubtsov V.V., Samsonova I.V., Bogdan N.Y. 155
The influence of «Mexibel» preparation on the tissue reparation in the experiment

Pharmacology

Kovalyova M.V. 160
Cardioprotective effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitors in genetically conditioned arterial hypertension

Khodos O.A., Gidranovich L.G., Sachek M.M. 168
Ethylmethylhydroxypyridine succinate and thiotriazolin influence on proteolysis in experiment «in vitro»

Pedagogics and psychology of higher school

Deykalo V.P., Konevalova N.Y., Gaydukova A.V., Gorodetskaya I.V., Kabanova S.A., Kugach V.V., Pristupa V.V., Taller V.A. 173
The educational process as the teachers and the students see it

Tserkovsky A.L. 180
Individual determining factors of students` stress stability

Jubilee

Pristupa V.V., Vasilenko N.I. 186
The overseas students training faculty celebrates the 30th anniversary of its foundation

Instructions for authors 190

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011

ОБОГАЩЕННАЯ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМА В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ПОВРЕЖДЕНИЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

ДЕЙКАЛО В.П., МАСТЫКОВ А.Н., БОЛОБОШКО К.Б.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии

Резюме. В обзоре литературы описаны основные возможности применения обогащенной тромбоцитами плазмы (platelet-rich plasma - PRP) при лечении пациентов с различными повреждениями и заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Присутствие в PRP адгезивных молекул, цитокинов и тромбоцитарных факторов роста позволяет использовать ее для ускорения регенерационных процессов в поврежденной кости и мягких тканях. Безопасность, простота получения и эффективность применения способствуют активному внедрению данной биотехнологии в клиническую медицину. Но, несмотря на значительное количество исследований клинической эффективности PRP, большинство из них имеют ретроспективный характер, характеризуются небольшими по количеству группами, отсутствием в ряде случаев контрольных групп. Поэтому проведение дальнейших исследований в данной области является актуальным вопросом современной травматологии и ортопедии.

Ключевые слова: *обогащенная тромбоцитами плазма, травматология, ортопедия.*

Abstract. This literature review demonstrates the main possibilities of the application of blood platelet - rich plasma (PRP) in the treatment of patients suffering from different damages and diseases of the locomotor system. The presence of adhesion molecules, cytokines and thrombocyte growth factors in PRP allows to use it for the acceleration of repair processes in the damaged bone and soft tissues. Safety, simplicity of preparing and the efficacy of application contribute to the active use of this biotechnique in clinical medicine. But in spite of considerable amount of studies of PRP clinical efficacy, the majority of them are retrospective, pilot studies with small sample sizes and the absence in some cases of control groups. Thus further controlled studies in this field are urgent to understand better this method of treatment.

В последние десятилетия тканевая инженерия и клеточная терапия занимают все более прочные позиции в клинической медицине. Применение биотехнологий для ускорения процессов регенерации при повреждении кости и мягких тканей стало одним из современных направлений в реконструктивно-восстановительной хирургии. В этой связи в настоящее время большой интерес у исследователей вызывает возможность использования обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) при лечении больных с различными заболеваниями и повреждениями опорно-двигательного аппарата [1, 2, 3].

Целью данного обзора литературы является обобщение и систематизация инфор-

Адрес для корреспонденции: *210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра травматологии, ортопедии и ВПХ. Тел.моб.: +375 (29) 216-36-03 – Мастыков А.Н.*

мации о методах получения и способах клинического применения ОТП в современной травматологии и ортопедии.

Обогащенная тромбоцитами плазма – определение понятия

Если трактовать термин дословно, то обогащенная тромбоцитами плазма (синонимы: богатая тромбоцитами плазма, тромбоцитный концентрат, тромбоцитный гель) – это плазма, концентрация тромбоцитов в которой превышает нормальное физиологическое значение [4, 5]. В норме количество тромбоцитов в крови находится в пределах 150-350 тыс./мкл и в среднем составляет 200 тыс./мкл. Исследования показали, что клинический эффект обогащенной тромбоцитами плазмы следует ожидать, если концентрация тромбоцитов в ней равна 1000000/мкл. При меньшей концентрации стимулирующее воздействие на регенерационные процессы в тканях не проявляется, в то же время до сих пор не было доказано, что увеличение концентрации тромбоцитов свыше 1000000/мкл приводит к дальнейшему ускорению регенерации [6, 7]. Поэтому в клинических исследованиях обогащенной тромбоцитами называют плазму, концентрация тромбоцитов в которой не менее 1000000/мкл.

Основные биологически активные компоненты обогащенной тромбоцитами плазмы

Наличие в ОТП продуктов формирования плазменного сгустка и тромбоцитарных факторов роста, обеспечивающих процессы заживления и гемостаза, являются основанием для ее применения. ОТП содержит не только факторы роста, но и адгезивные молекулы и цитокины, стимулирующие репарационные и анаболические процессы в поврежденных тканях, а также обладающие противовоспалительным эффектом [8, 9, 10, 11].

Известно, что из альфа гранул тромбоцитов высвобождаются: тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor – PDGF), трансформирующий фактор роста (transforming growth factor beta - TGF-β), фактор роста эпителия (epithelium growth factor – EGF) и фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF) [12, 13]. PDGF инициирует репарацию соединительной ткани, включая регенерацию кости, обладает мощной митогенной и ангиогенной активностью, а также регулирует деятельность других факторов роста. TGF-β регулирует хемотаксис и митогенез клеток-предшественников остеобластов и способен стимулировать депозицию коллагеновой матрицы при заживлении ран и восстановлении кости [14, 15]. EGF и VEGF обладают ангиогенной и митогенной активностью [16]. Входящие в состав ОТП адгезивные молекулы (фибрин, фибронектин и витронектин) необходимы для миграции, адгезии клеток и стимуляции синтеза коллагена [17]. Необходимо отметить, что факторы роста в составе ОТП находятся в оптимальном соотношении, что отличает обогащенную тромбоцитами плазму от рекомбинантных факторов роста [5, 12].

Образование первичного тромбоцитарного сгустка сопровождается активацией и дегрануляцией тромбоцитов, при этом в течение часа секретируется около 70% факторов роста с пиком секреции в первые 10 минут [5, 12, 18, 19].

Поскольку ОТП является производным собственной крови пациента, ее использование не сопряжено с риском парентеральной передачи инфекций, таких, как ВИЧ или гепатит. Применение ОТП не вызывает гиперпластических процессов, канцерогенеза или роста опухолей, так как факторы роста влияют на рецепторы, расположенные в клеточной мембране, а не в ядре клетки. Вторичные посредники факторов роста инициируют нормальную экспрессию генов, а не патологическую экспрессию, которая лежит в основе развития опухолей. Факторы роста не являются мутагенами и не блокируют механизмы обратной связи процессов репарации и регенерации тканей [7].

Методики получения обогащенной тромбоцитами плазмы

Для получения ОТП можно пользоваться как специально разработанным для этой цели медицинским оборудованием (например GPS III Platelet Separation Sistem, ACP Double Syringe Sistem и др.), так и обычной лабораторной центрифугой, в программу которой могут быть заложены соответствующие параметры – скорость вращения ротора и время центрифугирования [1, 2]. Существуют две основные методики получения ОТП: двухэтапное и одноэтапное центрифугирование крови [20, 21]. Экспериментальные исследования Maria J. H. Nagata и соавторов показали, что использование процедуры двойного центрифугирования позволяет получать ОТП с большей концентрацией тромбоцитов по сравнению с одноэтапной процедурой. Однако двойное центрифугирование сопряжено с более выраженным повреждением ультраструктуры тромбоцитов [22].

Клиническое применение обогащенной тромбоцитами плазмы

Впервые ОТП была использована в 1987 Ferrari [23] для уменьшения кровопотери во время кардиохирургических вмешательств. На сегодняшний день ОТП нашла применение во многих отраслях медицины.

Большое количество исследований с использованием ОТП проведено в области челюстно-лицевой хирургии при восстановлении альвеолярного отростки челюсти [24, 25, 26, 27, 28]. ОТП применяют при лечении длительно незаживающих, инфицированных кожных ран [29], трофических язв [30], диабетической стопы [31]. Также широкое применение ОТП нашла в травматологии, ортопедии и спортивной медицине.

Исследования Mishra и соавторов показали эффективность применения ОТП при лечении хронических рецидивирующих эпикондилитов плеча. После проведения курса инъекций ОТП в область пораженного надмыщелка 60% пациентов отметили значительное улучшение через 8 недель, а 93% - через 12-36 месяцев. Следует отметить, что не было описано ни одного факта возникновения побочных эффектов или осложнений. 94% больных вернулись к активным занятиям спортом [32]. Похожие результаты при лечении хронических рецидивирующих эпикондилитов плеча были получены Edwards и Calandruccio. Инъекции ОТП показали свою эффективность в 79% случаев [33].

Barrett и соавторы использовали ОТП при лечении пациентов, страдающих подошвенным фасциитом. Исследуемую группу составляли больные с неудовлетворительными результатами проводимого ранее консервативного лечения. Всем пациентам была выполнена инъекция 3 мл ОТП в пораженную область под УЗИ – контролем. Спустя 2 месяца после процедуры 77,9% исследуемых отметили полное исчезновение симптомов заболевания [34].

Хороший результат был получен Filardo и соавторами при лечении спортсменов, страдающих тендинитом собственной связки надколенника. Инъекции ОТП в область связки надколенника позволили добиться значительного уменьшения болей даже у пациентов с часто рецидивирующим заболеванием, классическое консервативное лечение которых было неэффективным [35].

Как сообщает Randelli и соавторы, применение ОТП во время артроскопического лечения повреждений ротаторной манжеты плеча позволяет получить хороший клинический результат. У всех пациентов исследуемой группы наблюдалось достоверное улучшение показателей шкал VAS и UCLA при обследовании через 3,6 и 12 месяцев после операции [36].

Использование ОТП во время эндопротезирования крупных суставов достоверно уменьшает кровопотерю в послеоперационном периоде, снижает интенсивность болевых ощущений и уменьшает время пребывания пациентов в стационаре [37, 38, 39, 40]. Исследование Berghoff и соавторов, в которое был включен 71 пациент, перенесший тотальное эндопротезирование коленного сустава с интраоперационным применением

ОТП, и 66 пациентов контрольной группы, показало, что больные основной группы нуждались в меньшем объеме интраоперационной и постоперационной гемотрансфузии, по сравнению с контролем. Объем движений в коленном суставе у пациентов исследуемой группы через 2 месяца после операции был достоверно больше, чем в контрольной группе [41].

Roukis и соавторы [42] после проведения анализа литературы пришли к выводу, что ОТП способствует размножению клеток, эффективному течению естественных этапов регенерации и является безопасным, легким в получении и эффективным источником формирования новой кости. Результаты экспериментального исследования Batista и соавторов показали, что ОТП обладает более выраженным стимулирующим эффектом на репаративную регенерацию костной ткани, чем концентрат клеток красного костного мозга. В группе экспериментальных животных после заполнения дефекта большеберцовой кости ОТП через 4 недели зарегистрирована практически полная консолидация дефекта с заполнением его кортикальной костной тканью. В группе животных, в которой применялся концентрат клеток красного костного мозга, репарационные процессы были выражены слабее, а костный регенерат характеризовался меньшей плотностью и степенью интеграции [43].

ОТП также способствует увеличению скорости ремоделирования синтетических заменителей костной ткани (таких, как β-трикальцийфосфат) [44]. Intini и соавторы [45] в экспериментах на животных выявили способность ОТП в сочетании с сульфатом кальция (CS-Platelet) индуцировать гетеротопическое образование кости.

Исследования Galasso и соавторов [46] показали, что введение ОТП в область атрофического ложного сустава во время операции позволяет существенно снизить количество послеоперационных осложнений. В результате использования декортикации с последующим остеосинтезом длинной трубчатой кости интрамедуллярным гвоздем с блокированием и применением ОТП удалось достигнуть полной консолидации кости в среднем за 5,4 месяца.

Rapp и соавторы сообщили об эффективности применения ОТП при лечении костных кист больших разменов и связанных с ними патологических переломов у детей с применением интрамедуллярного остеосинтеза и заполнением полости кисты смесью ОТП и ксенотрансплантата костной ткани Orthoss®. Авторы не отмечают ни одного факта интраоперационных или послеоперационных осложнений, рефрактур или рецидивов кист в течение периода наблюдения [47].

В.Л. Брехов считает, что применение ОТП улучшает результаты хирургического лечения больных с дефектами костной и хрящевой ткани, уменьшает количество реостеосинтезов в 7 раз и приводит к сокращению сроков нетрудоспособности на 15% [2].

Braden и соавторы в эксперименте на животных показали, что применение ОТП при пластике передней крестообразной связки достоверно улучшают структурные, механические свойства трансплантата и снижают частоту возникновения послеоперационной нестабильности коленного сустава [48]. Схожие результаты показало и экспериментальное исследование Kurt и соавторов [49].

Исследование Balbo и соавторов доказало эффективность применения ОТП при лечении травм пальцев кисти с дефектами кожи и мягких тканей. Использование ОТП позволило добиться восстановления 80-100% объема мягких тканей спустя 3 недели с момента получения травмы [50].

Продолжаются работы по изучению свойств ОТП в сочетании с мезенхимальными стволовыми клетками и хондроцитами. Исследования Mishra и соавторов показали, что ОТП ускоряет пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток и способствует в дальнейшем их хондрогенной дифференцировке [51].

Amgad и соавторы получили хорошие результаты при лечении пациентов с полнослойными дефектами гиалинового хря-

ща коленного сустава с использованием комбинации мезенхимальных стволовых клеток и ОТП. После применения данной методики у больных наблюдалось достоверное улучшение значений показателей шкал Lysholm и RHSSK уже через 6 месяцев после операции. МРТ-обследование пациентов через 12 месяцев показало полное заполнение дефекта хряща и восстановление конгруэнтности суставных поверхностей [52].

В последние годы появляется все больше сообщений об антибактериальной активности ОТП или об обогащении последней антибактериальными препаратами [53].

Заключение

Изучение клинической эффективности применения ОТП при лечении пациентов с заболеваниями и повреждениями опорно-двигательного аппарата является актуальным вопросом современной травматологии и ортопедии. Особый интерес представляет изучение возможностей использования ОТП в лечении травматических дефектов и дегенеративно-дистрофических изменений суставного хряща, так как гиалиновый хрящ характеризуется крайне низкой способностью к спонтанной регенерации. Несмотря на значительное количество исследований, большинство из них имеют ретроспективный характер, характеризуются небольшими по количеству группами, отсутствием в ряде случаев контрольных групп. Поэтому существует необходимость дальнейшей разработки способов использования ОТП и изучения результатов их клинического применения.

Литература

1. Самодай, В.Г. Использование богатой тромбоцитами аутоплазмы в лечении псевдоартрозов и инфицированных дефектов костной ткани / В.Г. Самодай [и др.] // Материалы III Всероссийского симпозиума с международным участием «Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии», Москва, 25-26 апреля 2007. /М,, 2007. - С.148-150.
2. Самодай, В.Г. Использование богатой тромбоцитами аутоплазмы (БОТП) в хирургическом лечении дефектов костной ткани с нарушением непрерывности кости / В.Г. Самодай, В. Л. Брехов, В.Е. Гайдуков // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2007. - № 2. - С.493-495.
3. Blood components for topical use in tissue regeneration: evaluation of corneal lesions treated with platelet lysate and considerations on repair mechanisms / W. Geremicca [et al.] // Blood Transfus. – 2010. – Vol. 8, № 2. - P. 107-112.
4. Pietrzak, W. Scientific foundations platelet rich plasma: biology and new technology / W. Pietrzak, B. Eppley // J. Craniofac. Surg. – 2005. – Vol. 16, № 6. – P. 1043–1054.
5. Marx, R. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? / R. Marx // Implant Dent. – 2001. – №10. – P. 225–228.
6. Flow cytometric and morphological characterization of platelet-rich plasma gel / J.E. Fernandez-Barbero [et al.] // Clin. Oral Implants Res. - 2006. - Vol. 17, N.6. - P.687-693.
7. Marx, R. Dental and craniofacial applications of platelet-rich plasma / R. Marx, A. Garg. - Carol Stream: Quintessence Publishing Co, Inc., 2005. – 221 P.
8. Molloy, T. The roles of growth factors in tendon and ligament healing / T. Molloy, Y. Wang, G. Murrell // Sports Med. - 2003. - № 33. - 381–394.
9. Aspenberg, P. Platelet concentrate injection improves Achilles tendon repair in rats / P. Aspenberg, O. Virchenko // Acta Orthop. Scand. - 2004. №7. – P. 593–599.
10. Locati, M. Chemokines and their receptors / M. Locati, R. Bonecchi, M. Corsi Am. J. Clin. Pathol. - 2005. – Vol. 12, № 3. – P. 82–85.
11. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review / P. Everts [et al] // JECT. – 2006. - № 38. – P. 174–187.
12. Antonaides, H.N. Human platelet-derived growth factor: structure and functions / H.N. Antonaides, L.T. Williams // Federation Proceedings. – 1983. – № 42. – P.2630-2634.
13. Bone morphogenetic proteins: An update on basic biology and clinical relevance / J. M. Schmitt [et al.] / / J. Orthop. Res. – 1999. – № 17. – P. 269–278.
14. Role of growth factors in the incorporation of unloaded bone allografts in the goat / N. M. Lamerigts [et al.] / / Clin. Orthop. Relat. Res. – 1999. – Vol. 36, № 8. – P. 260–270.
15. Bostrom, M.P. Transforming growth factor beta in fracture repair / M.P. Bostrom, P. Asnis // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2003. - Vol. 35, № 5. – P. 124–131.
16. VEGF improves, whereas sFlt1 inhibits, BMP2-induced bone formation and bone healing through modulation of angiogenesis / H. Peng // J. Bone Miner Res. - 1998. - № 20. – P. 17–27.
17. In vitro evidence that the biological effects of platelet-rich plasma on periodontal ligament cells is not mediated solely by constituent transforming-growth factor-beta or platelet-derived growth factor / T.

Kawase [et al.] // J. Periodontol. - 2005. - Vol.76, N.5. - P. 760-767.
18. Ross, R. The biology of platelet derived growth factor / R. Ross, E.W. Raines, D.F. Bowen-Pope // Cell. - 1986. - Vol. 46. - P 155-169.
19. Singh, J.P. Phylogenetic analysis of platelet derived growth factor by radio-receptor assay / J.P. Singh, M.A. Chaikin, CD. Stiles // J. Cell Biol. - 1982. - Vol. 95 – P. 667-671.
20. Anitua, E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of sites for implants / E. Anitua // Int. J. Oral Maxillofac. Implants. – 1999. – Vol. 14, №5. – P. 29–35.
21. Sonnleitner, D. A simplified technique for producing Platelet-rich plasma and Platelet Concentrate for intraoral bone grafting techniques: A technical note / D. Sonnleitner, P. Huemer, D.Y. Sullivan // Int. J. Oral Maxillofac. Implants. – 2000. – Vol. 15, № 8. – P. 79–82.
22. Effectiveness of Two Methods for Preparation of Autologous Platelet-Rich Plasma: An Experimental Study in Rabbits / J. H. Maria [et al.] // Eur. J. Dent. – 2010. – Vol. 4, № 4. – P. 395–402.
23. Ferrari, M. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery / M. Ferrari, S. Zia, M. Valbonesi // Int. J. Artif. Organs. – 1987. – № 10. - P. 47–50.
24. Effect of platelet-rich plasma on the periimplant bone response: an experimental study / S. Fontana [et al.] / / Implant Dent. - 2004. - Vol. 13, № 1. - P. 73-8.
25. Attachment of periodontal fibroblasts to barrier membranes coated with platelet-rich plasma / T. Chang [et al.] // Aust. Dent. J. - 2007. - Vol. 52, № 3. - P.227-233.
26. Bone generation in the reconstruction of a critical size calvarial defect in an experimental model / Y.C. Por [et al.] // Ann. Acad. Med. Singapore. - 2007. - Vol.36, № 11. - P.911-919.
27. Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on the viability and proliferation of alveolar bone cells: an in vitro study / B.H. Choi [et al.] // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. - 2005. - Vol.34, № 4. - P. 420-424.
28. Schaaf, H. Topical use of platelet-rich plasma to influence bone volume in maxillary augmentation: a prospective randomized trial / H. Schaaf [et al.] // Vox. Sang. - 2008. - Vol.94, № 1. - P. 64-69.
29. Platelet-Rich Plasma: Support for Its Use in Wound Healing / M. Kathleen [et al] // Yale J. Biol. Med. – 2010. – Vol. 83, № 1. P. 1–9.
30. Platelet gel in the treatment of cutaneous ulcers: the experience of the Immunohaematology and Transfusion Centre of Parma / G. Bernuzzi [et al] // Blood Transfus. – 2010. – Vol. 8, № 4. P. 237–247.
31. Novel Use of Platelet-Rich Plasma to Augment Curative Diabetic Foot Surgery / C.L. Scimeca [et al] // J. Diabetes Sci. Technol. - 2010 – Vol. 4, № 5. P. 1121–1126.
32. Mishra, A. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma / A. Mishra, T. Pavelko // Am. J. Sports Med. – 2006. – Vol. 10, № 10. P. 1–5.
33. Edwards, S.G. Autologous blood injections for refractory lateral epicondylitis / S.G. Edwards, J.H. Calandruccio // Am. J. Hand Surg. – 2003. – Vol. 28, № 2 – P. 272–278.
34. Barrett, S. S. Growth factors for chronic plantar fascitis / S. Barrett, S. Erredge // Podiatry Today. – 2004. - № 17. – P. 37–42.
35. Filardo, G. Use of platelet-rich plasma for the treatment of refractory jumper's knee / G. Filardo // Int. Orthop. – 2010. – Vol. 34, № 6 - P. 909–915.
36. Randelli, P.S. Autologous platelet rich plasma for arthroscopic rotator cuff repair / P. S. Randelli // A pilot study Disabil Rehabil. – 2008. Vol. 30, № 15. P. 84–89.
37. Platelet-rich plasma enhances the initial mobilization of circulation-derived cells for tendon healing / Y. Kajikawa [et al.] // J. Cell Physiol. – 2008. Vol. 215, № 3. P. 837–845.
38. The response of rabbit patellar tendons after autologous blood injection / M. Taylor [et al.] // Med. Sci. Sports Exerc. – 2002. - Vol. 34, № 1. P. 70–73.
39. The efficacy of autologous platelet gel in pain control and blood loss in total knee arthroplasty: an analysis of the haemoglobin, narcotic requirement and range of motion / M.J. Gardner [et al.] // Int. Orthop. – 2006. № 31. P. 309–313.
40. Platelet gel and fibrin sealant reduce allogeneic blood transfusions in total knee arthroplasty / P. Everts [et al.] // Acta Anaesthesiol. Scand. – 2006. - № 50. P. 593–599.
41. Berghoff, W. Platelet-rich plasma application during closure following total knee arthroplasty / W. Berghoff, W. Pietrzak, R. Rhodes // Orthopedics. – 2006. – Vol. 29, № 7. P. 590–598.
42. Roukis, T.S. Autologous platelet-rich plasma for wound and osseous healing: a review of the literature and commercially available products / T.S. Roukis, T. Zgonis, B. Tiernan // Adv. Ther. - 2006. - Vol. 23, № 2. - P. 218-237.
43. Batista, M. A. Comparison between the effects of platelet-rich plasma and bone marrow concentrate on defect consolidation in the rabbit tibia / M. .A. Batista // Clinics (Sao Paulo). – 2011. – Vol. 66, № 10. P. 1787–1792.
44. The effect of platelet-rich plasma on newbone formation by augmentation with osseoconductive bone substitute material in beagle dogs / N. Velich [et al.] // Fogorv. Sz. - 2004. - Vol. 97, № 1. - P. 23-27.
45. Intini, G. Calcium Sulfate and Platelet-Rich Plasma make a novel osteoinductive biomaterial for bone regeneration / G. Intini, S. Andreana, R. Buhite // J. Transl. Med. – 2007. - Vol. 5, № 13. – P. 32-39.
46. Galasso O., Mariconda M., Romano G., Capuano N. Expandable intramedullary nailing and platelet rich plasma to treat long bone non-unions. J Orthop

Traumatol. – 2008. - Vol.9, N3. - P. 129–134.
47. Elastic Stable Intramedullary Nailing (ESIN), Orthoss® and Gravitational Platelet Separation - System (GPS®): An effective method of treatment for pathologic fractures of bone cysts in children / M. Rapp [et al.] / / BMC Musculoskelet. Disord. – 2011. - № 12. – P. 45-50.
48. Collagen-platelet composites improve the biomechanical properties of healing ACL grafts in a porcine model / B. C. Fleming [et al.] // Am. J. Sports Med. – 2009. – Vol. 37, № 8. – P. 1554–1563.
49. Spindler, The Use of Platelets to Affect Functional Healing of an Anterior Cruciate Ligament (ACL) Autograft in a Caprine ACL Reconstruction Model / K. P. Spindler [et al.] // J. Orthop. Res. – 2009. – Vol. 27, №5. – P. 631–638.
50. Platelet gel for the treatment of traumatic loss of finger substance / R. Balbo [et al.] // Blood Transfus. – 2010. – Vol. 8, № 4. P. 255–259.
51. Buffered Platelet-Rich Plasma Enhances Mesenchymal Stem Cell Proliferation and Chondrogenic Differentiation / A. Mishra [et al.] // Tissue Eng. Part. C. Methods. – 2009. – Vol. 15, №3. – P. 431–435.
52. The Clinical Use of Human Culture–Expanded Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Transplanted on Platelet-Rich Fibrin Glue in the Treatment of Articular Cartilage Defects: A Pilot Study and Preliminary Results / M. Amgad [et al.] // Cartilage. – 2010. – Vol. 1, № 4. – P. 253–261.
53. Yeaman, M.R. Platelets in defense against bacterial pathogens / M. R. Yeaman // Cell. Mol. Life Sci. – 2010. – Vol. 67, № 4. – P. 525–544.

Поступила 24.11.2011 г.
Принята в печать 02.12.2011 г.

© СЕРИКОВА Е.В., 2011

ВОЗМОЖНОСТЬ ЛАБОРАТОРНОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ ТЕСТОВ

СЕРИКОВА Е.В.

УО «Гомельский государственный медицинский университет», центральная научно-исследовательская лаборатория

Резюме. Обзор посвящен анализу данных, касающихся влияния полиморфизмов генов, участвующих в фармакокинетике и фармакодинамике ЛС, на эффективность и безопасность терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Представлены сведения о генетических аспектах индивидуальной чувствительности к статинам, β-адреноблокаторам, диуретикам, ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента. Обсуждаются перспективы и преимущества использования фармакогенетических тестов.

Ключевые слова: *полиморфизм генов, сердечно-сосудистые заболевания, фармакогенетический тест.*

Abstract. The review is devoted to the analysis of data concerning the influence of genes polymorphisms involved in pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs on the efficacy and safety of treatment for diseases of the cardiovascular system. The information about the genetic aspects of individual sensitivity to statins, β-adrenoblockers, diuretics, angiotensin-converting enzyme inhibitors is presented. The prospects and benefits of pharmacogenetic tests use are also discussed.

Уровень развития современной фармакологии потрясает бесчисленным количеством лекарственных средств (ЛС) всевозможных групп, применяемых для лечения патологии различной локализации. Казалось бы, из этого перечня можно выбрать ЛС со стопроцентной эффективностью, не имеющий побочных эффектов, но на практике это пока не представляется возможным. Пациенты с одинаковой патологией зачастую по-разному реагируют на введение одного и того же ЛС, у некоторых развиваются нежелательные лекарственные реакции (НЛР), которые иногда заканчиваются летальным исходом. Поэтому назрела потребность предсказать ответ конкретного пациента при терапии определенным ЛС.

По современным представлениям, существует множество причин, которые могут лежать в основе межиндивидуальных различий фармакологического ответа: пол, возраст, функциональное состояние органов и систем (прежде всего, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, крови), характер течения заболевания и его этиология, сопутствующая терапия (в том числе и медикаментозная) и т.д.

Адрес для корреспонденции: *246029, г. Гомель, ул.Волгоградская, д.35, кв.41. Тел. моб.: +375 (29) 371-09-60 – Серикова Е.В.*

Однако генетические особенности являются причиной от 20 до 95% всех неблагоприятных ответов (неэффективность и/или НЛР) организма человека. Отличительной чертой генетических особенностей является их постоянство в течение всей жизни. Их выявление у пациентов позволяет прогнозировать фармакологический ответ на ЛС, а значит, повысить эффективность и безопасность применения ЛС, так как идентификация соответствующего аллельного варианта, приводящего к изменениям фармакокинетики и/или фармакодинамики у пациента, требует коррекции терапии (доза, кратность введения, путь введения, замена ЛС и т.д.). Поэтому применение подобного подхода в клинической практике позволяет индивидуализировать фармакотерапию [1].

Целью данного обзора является анализ результатов фармакогенетических исследований в терапии сердечно-сосудистой патологии.

Предмет клинической фармакогенетики. Клиническая фармакогенетика - раздел клинической фармакологии и клинической генетики, изучающий генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ. Эти генетические особенности, как правило, представляют собой полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике ЛС. К первой группе относятся гены, кодирующие ферменты биотрансформации, и гены транспортеров, участвующих во всасывании, распределении и выведении ЛС из организма. В настоящее время активно изучается роль генов, контролирующих синтез и работу ферментов метаболизма ЛС, в частности изоферментов цитохрома Р-450 (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19) и ферментов II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансферазы, УДФ-глюкуронилтрансферазы, тиопуринметилтрансферазы, глутатион S-SH-трансферазы и т.д.). В последние годы начали изучать влияние на фармакокинетику ЛС полиморфизма генов так называемых транспортеров ЛС: транспортеров органических анионов (OATP-C, OAT-1, OAT-3), транспортеров органических катионов (OCT-1) и гликопротеина Р (MDR1). Ко второй группе относятся гены, кодирующие молекулы-мишени ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы), и гены, продукты которых вовлечены в патогенетические процессы. Именно обнаружение конкретных аллельных вариантов этих генов и является сутью фармакогенетических тестов. Очевидно, что применение таких тестов позволит заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС (а в некоторых случаях — и тактику ведения пациентов), а следовательно, индивидуализированно подойти к выбору ЛС и его режима дозирования [2].

Одним из наиболее бурно развивающихся направлений фармакогенетики является терапия сердечно-сосудистой патологии. Несмотря на непрерывное совершенствование методов диагностики и лечения кардиологических пациентов, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) будут оставаться наиболее актуальной проблемой здравоохранения большинства стран мира в XXI веке. По прогнозу экспертов ВОЗ, к 2020 г. ишемическая болезнь сердца (ИБС) выйдет на первое место и станет наиболее частой причиной потери трудоспособности и смерти мирового населения. Второй по значимости причиной будут являться депрессия, ещё одной – цереброваскулярные заболевания. В настоящее время ССЗ ответственны примерно за 30% смертей в странах Европы [3].

Генетические аспекты индивидуальной чувствительности к статинам. Современная липиднижающая терапия, в основе которой лежит назначение статинов, занимает центральное место в профилактике и лечении ССЗ. В настоящее время описан ряд полиморфных маркеров, влияющих на эффективность статинов, генотипирование которых может быть использовано для оптимизации терапии.

Аполипопротеин Е (APOE) является полиморфным белком, который обеспечивает доставку холестерина из ЛПОНП в клетки. Известны 3 аллеля гена APOE – e2, e3 и e4. Во многих работах была показана связь аллеля e4 с высоким риском развития атеросклероза и ССЗ [4]. При изучении эффективности атор-

вастатина в дозе 10 мг/сут у 328 пациентов с гиперлипидемией оказалось, что среди мужчин и женщин в ответ на терапию уровень ЛПНП снижался в большей степени у носителей аллеля e2 (на 44%), чем у носителей аллеля e3 (на 37%) и аллеля e4 (на 34%). Уровень ТГ у мужчин снижался соответственно на 27, 13 и 9-22%. У женщин такой закономерности в отношении снижения уровня ТГ не было отмечено. Таким образом, было показано, что генотип APOE является важным предиктором эффективности терапии аторвастатином у мужчин, но не у женщин [5]. В настоящее время доказательность влияния гена APOE на уровень липидов плазмы в ответ на терапию статинами считается слабой вследствие противоречивых и неубедительных результатов отдельно взятых исследований. Различие результатов этих работ, полученных разными исследователями, привела к публикации противоречащих друг другу утверждений о роли e2 и e4-аллелей при определении эффекта статинов [6, 7]. В 2009 г. был опубликован мета-анализ, где была выявлена тенденция к более выраженной ответной реакции (снижение уровня общего ХС и ХС ЛНП) на статиновую терапию у носителей аллеля e2, чем у гомозигот e3 и носителей e4 [8].

APOB - крупный многофункциональный гликопротеин, занимающий центральное место в системе аполипопротеинов. APOB участвует в сборке и секреции липопротеинов, содержащих ТГ и ХС экзо- и эндогенного происхождения, а также во внутрисосудистом транспорте и выведении различных классов липопротеинов [9]. При изучении эффективности терапии симвастатином у 88 пациентов с гиперлипидемией выяснилось, что у пациентов, гомозиготных носителей аллеля X-полиморфного маркера XbaI гена APOB, происходило более значительное снижение уровня общего ХС при терапии 5 мг симвастатина (23,9% против 13,6% носителей аллеля X+). У пациентов, имевших в генотипе аллель e2 гена APOE, на фоне этой терапии наблюдалось достоверно более значимое снижение уровня APOB.

APOA1 - основной структурный белок ЛПВП и кофактор фермента LCAT. Он принимает участие в процессе обратного транспорта ХС - удаления избытка ХС из клеток и других циркулирующих липопротеиновых комплексов для возвращения в печень. При обследовании 397 лиц с дислипидемией, которые в течение 16 недель получали правастатин в дозе 20 мг/сут, выявлена зависимость эффективности липиднижающей терапии от генотипа G/A гена APOA1. В этой популяции частота гомозигот по аллелю G составляла 61,7%, а 36% были гетерозиготами. Носители аллеля A исходно имели повышенный уровень ЛПВП по сравнению с гомозиготами по аллелю G. У некурящих мужчин, носителей аллеля A, концентрация ЛПВП после лечения правастатином не повышалась (-0,3%), у гомозигот с аллелем G уровень ЛПВП повышался на 4,9%. У курящих пациентов такой закономерности не было отмечено. Таким образом, полиморфный маркер G/A гена APOA1 влияет не только на исходный уровень ЛПВП, но и на ответ на терапию правастатином [10].

Печеночная липаза (hepatic lipase - HL) - липолитический фермент плазмы, который играет важную роль в метаболизме ХС ЛПНП и ЛПВП. Активность HL зависит от наличия аллеля C вместо T в позиции - 514 гена HL. При обследовании 49 мужчин с дислипидемией, которые в течение 2,5 лет получали интенсивную липиднижающую терапию ловастатином и колестиполом или ниацином и колестиполом, выявлена зависимость эффективности комбинированной липиднижающей терапии от генотипа гена HL. Тип липиднижающей терапии не оказывал влияния на ассоциацию между полиморфизмом и изменением коронарных стенозов, оцениваемых по данным количественной коронароангиографии. У пациентов, гомозиготных по аллелю CC, отмечены большее снижение активности печеночной липазы и большая степень снижения ЛПНП, чем у субъектов с аллелем T [11].

Транспортер ABCA1 - белок, обеспечивающий обратный транспорт ХС из ЛПВП. Было показано, что гетерозиготные носители полиморфного маркера C-477T гена транспортера ABCA1 имеют несколько более низкий уровень ЛПВП и APOA1. При этом в результате лечения флувастатином в этой группе

пациентов наблюдался максимальный эффект в отношении АРОА1. Уровень остальных липидов плазмы крови до и после лечения достоверно не различался.

Рецепторы к ЛПНП являются необходимыми компонентами системы обратного транспорта ХС в клетку. ЛПНП-рецептор представляет собой одноцепочечный гликопротеид. При исследовании 149 пациентов с гетерозиготными формами семейной гиперхолестеринемии не удалось выявить зависимости гиполипидемической эффективности ловастатина от генотипов нескольких различных полиморфных маркеров ЛПНП-рецептора. При этом в качестве маркеров выбирались как мутации, которые служат причиной развития гиперлипидемий, так и полиморфные маркеры, не связанные с их развитием [12].

Микросомальный триглицеридтранспортный белок (МТР) переносит ТГ в АРОВ-содержащие ЛП для последующей секреции из печени, кишечника и сердца. Т-вариант функционального полиморфизма 493G/T в промоторном участке гена МТР связан с более низкими концентрациями ХС ЛПНП. Предполагают, что этот полиморфизм влияет на риск развития ИБС. Было проверено влияние полиморфизма 493G/T гена МТР на риск развития ИБС у 580 пациентов и в группе контроля (n=1160). Установлено, что аллель МТР-493Т связан с повышенным риском развития ИБС, несмотря на более низкий уровень ОХС. По сравнению с генотипической группой с самым низким числом случаев (МТР-493GG, правастатин) в группе плацебо с ИБС число событий составило: GG – 1,23; GT – 1,53; TT – 2,78, что указывает на влияние количественного содержания гена. Повышенный риск ИБС при варианте -493Т гена МТР устранялся правастатином. Эти неожиданные результаты вызвали интерес к исследованию внеплазменных липидных факторов, которые позволят объяснить связь полиморфизма гена МТР с риском ИБС. В ограниченном исследовании (n=18) биоптатов мышцы сердца показано, что вариант МТР-493Т снижает экспрессию mRNA белка. Вариант -493Т гена МТР увеличивает риск развития ИБС, который не связан с уровнем липидов и липопротеинов в плазме, но успешно предотвращается правастатином [13].

Белок-переносчик эстерифицированного холестерина (СЕТР) является специфическим белком, который переносит липиды плазмы и катализирует реакцию обмена эстерифицированного холестерина и триглицеридов между липопротеинами. В результате такого обмена определенная масса триглицеридов переносится из ЛПОНП к ЛПНП и ЛПВП, а эквивалентная масса эстерифицированного холестерина (ХС) перемещается из ЛПНП и ЛПВП к ЛПОНП [14]. При оценке ассоциации между полиморфизмом СЕТР и риском смертности при ИБС на фоне приема статинов у пациентов-носителей аллеля -629А было отмечено значительное снижение активности СЕТР и повышение уровня ХС ЛПВП. Установлена существенная ассоциация между этим полиморфизмом и риском смерти. Смертность у гомозигот СС уменьшилась на 10,8%, у гетерозигот СА – на 4,6%, у гомозигот АА – на 4,0%. Эта ассоциация не зависела от ХС ЛПВП и активности СЕТР. Клинический эффект терапии статинами был менее выражен у гомозигот СС. У пациентов с ИБС наличие аллеля СЕТР/-629А ассоциировалось с уменьшением смертности от сердечно-сосудистых причин, независимо от его влияния на метаболизм ХС ЛПВП и активность СЕТР. Таким образом, этот полиморфизм являлся предиктором выживаемости [15].

Генетические аспекты индивидуальной чувствительности к β-адреноблокаторам. β-адреноблокаторы прочно вошли в практику кардиолога как высокоэффективные ЛС для лечения всех форм ИБС, артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности. Однако ответная реакция на β-адреноблокаторы характеризуется значительной индивидуальной вариабельностью. Известно, что на фармакокинетику β-адреноблокаторов могут влиять полиморфизмы генов, кодирующих ферменты биотранформации и транспортеры данных лекарственных средств. Непосредственно на фармакодинамику β-адреноблокаторов могут влиять изменения в генах, отвечающих за синтез молекул-мишеней

для этой группы лекарственных средств: β1-адренорецепторов [16].

Функционально дефектные аллельные варианты гена CYP2D6 проявляют себя отсутствием синтеза CYP2D6 (аллельный вариант CYP2D6*5), синтезом неактивного белка (аллельные варианты CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*6, CYP2D6*7, CYP2D6*8 CYP2D6*11, CYP2D6*12, CYP2D6*14, CYP2D6*15, CYP2D6*19, CYP2D6*20) или синтезом дефектного белка со сниженной активностью (варианты CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*17, CYP2D6*18, CYP2D6*36) [17]. В исследовании [18], выполненном на здоровых немецких добровольцах, показано, что носительство функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 ассоциируется с более высокими значениями максимальной концентрации метопролола в плазме крови и более низкими значениями его клиренса из-за замедления биотрансформации ЛС. При применении метопролола в дозе 100 мг/сутки у участников исследования в течение 6 месяцев наблюдалось более выраженное снижение частоты сердечных сокращений и артериального давления именно у носителей функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6. Подобные изменения фармакокинетики и фармакодинамики метопролола у носителей функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 были продемонстрированы не только для короткодействующих форм метопролола, но и для пролонгированных [19]. Понятно, что подобные изменения фармакокинетики метопролола у носителей функционально дефектных аллельных вариантов гена должны приводить к НЛР при применении данного ЛС. При изучении генотипа CYP2D6 у пациентов с серьезными НЛР метопролола (коллапс, асистолия, выраженная брадикардия, AV блокады III степени) показано, что 38% из них были гомозиготами по функционально дефектным аллельным вариантам гена CYP2D6. Эта частота была в 5 раз выше по сравнению с пациентами, у которых не наблюдались серьезные нежелательные реакции при применении метопролола [20].

Полиморфизм гена, кодирующего β1-адренорецепторы (ADRB1), способен влиять непосредственно на фармакодинамику β-адреноблокаторов. Существуют 2 полиморфных маркера в кодирующем регионе гена ADRB1: Gly389Arg и Gly49Ser. Активно изучается влияние носительства полиморфного маркера Gly389Arg на гипотензивное действие β-адреноблокаторов у пациентов с АГ. Так, у пациентов, несущих аллель Arg389, отмечается более интенсивное снижение артериального давления (АД) при однократном приеме атенолола [21]. В другом исследовании [22] было показано, что у пациентов с генотипом ArgArg отмечалось в 3 раза большее снижение диастолического АД при однократном приеме метопролола по сравнению с лицами с генотипом GlyGly. Этот феномен был продемонстрирован и при длительном применении метопролола. Причем в этом исследовании было показано, что метопролол при длительном применении был наиболее эффективен у пациентов с АГ, которые являются одновременно гомозиготами ArgArg и SerSer. У носителей аллеля 389Arg метопролол в большей степени снижает смертность пациентов с хронической сердечной недостаточностью по сравнению с лицами, не имеющими данный аллель [23].

Генетические аспекты индивидуальной чувствительности к диуретикам. При АГ, наряду с β-блокаторами, диуретики также относятся к ЛС первой необходимости. Замена одного нуклеотида в гене α-аддуцина (ADD1), приводящего к замене Gly на Trp в позиции 460 в молекуле белка (Gly460Trp полиморфизм), вызывает изменения реабсорбции ионов в почечных канальцах [24]. Пациенты с генотипом Trp/Trp, принимавшие гидрохлортиазидные ЛС на протяжении двух месяцев, отличались более значительным снижением среднего АД по сравнению с гомозиготами по Gly. У гетерозигот также отмечено более значимое снижение давления крови после теста на солечувствительность, что подтверждает важность определения присутствия Trp аллеля для идентификации пациентов, которым необходимо ограничивать потребление соли [25].

Доказана роль однонуклеотидной замены в β3 субъединице гена G-белка (825 C/T) в

предопределении чувствительности АД к соли. При обследовании 197 афроамериканцев и 190 европейцев с АГ, принимавших гидрохлортиазид (25 мг/сут) в течение 1 месяца, установлено, что более существенное снижение как систолического, так и диастолического давления происходит при TT генотипе. Более значимый гипотензивный эффект диуретиков отмечен у афроамериканцев. Отличия обусловлены разной степенью распространенности мутаций среди представителей разных этнических групп и рас [26].

Генетические аспекты индивидуальной чувствительности к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента. Ангиотензинпревращающий фермент (ACE) - протеаза, контролирующая образование ангиотензина II из ангиотензина I. Описан ряд полиморфизмов в гене ACE. Один из них обусловлен присутствием (insertion) или отсутствием (deletion) элемента Alu размером 287 пн в интроне 16 [27]. Показано, что полиморфный маркер I/D ассоциирован с уровнем фермента ACE в крови, лимфе и тканях (в том числе и в миокарде). Активность ACE сравнительно выше у гомозигот по аллелю D, чем у гетеро- и гомозиготных носителей аллеля I.

Существенное влияние на гипотензивную терапию отмечено при исследовании сочетания I/D полиморфизма гена АПФ и гена аддуцина. Гомозиготы по D аллелю гена АПФ и Gly460 гена аддуцина практически были невосприимчивы к терапии диуретиками [28].

Большинство исследователей при попытках найти связь между аллелем D гена ACE и антигипертензивным эффектом ингибиторов ACE получили отрицательный результат как при коротких курсах терапии, так и при длительном применении [29, 30]. Интересно отметить, что эффект влияния на степень регрессии левого желудочка при терапии эналаприлом наиболее выражен у пациентов с генотипом DD полиморфного маркера I/D гена ACE. Улучшение диастолического расслабления левого желудочка также ассоциирован с носительством генотипа DD [31].

Внедрению фармакогенетического теста в клиническую практику всегда предшествует серия клинико-фармакогенетических исследований. Сначала необходимо найти и доказать наличие ассоциации между носительством конкретного аллельного варианта того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом на определенное ЛС (развитие НЛР или недостаточная эффективность). После чего разрабатывают тактику фармакотерапии в зависимости от результатов фармакогенетического теста. После этого необходимо провести специальные клинические испытания, в которых сравнивались бы эффективность и безопасность ЛС при традиционном подходе и с учетом результатов фармакогенетического теста. Немаловажным аспектом является изучение и фармакоэкономического преимущества применения ЛС с учетом результатов фармакогенетического теста [2].

Заключение

Преимущества фармакогенетических тестов, в основе которых лежит выявление аллельных вариантов генов системы биотрансформации и транспортеров ЛС, определяющих фармакологический ответ (генотипирование пациентов):

1) тест не требует приема ЛС-маркеров, т.е. может прогнозировать фармакологический ответ еще до приема ЛС;

2) необходим однократный забор крови или другого биологического материала (например, соскоб с внутренней поверхности щеки) в любое время;

3) тест основан на полимеразной цепной реакции и не требует определения в нескольких временных «точках»;

4) результаты не изменяются в течение всей жизни, что создает перспективу для составления т.н. «фармакогенетического паспорта» пациента;

5) тесты оценивают только «генетический компонент», влияющий на фармакологический ответ;

6) тесты относительно недороги и не требуют оборудования для выполнения полимеразной цепной реакции;

7) с помощью этих тестов можно проводить крупные популяционные исследования [32].

Фармакогенетика открывает новые возможности в осуществлении индивидуализированного подбора лечения путем создания «молекулярного профиля» болезни для каждого пациента. Такой подход со временем позволит заранее определить пациента, для которого то или иное ЛС будет эффективным, не будет иметь побочных или токсических эффектов и осуществит оптимальное действие на другие органы и системы. Кроме того, развитие данного направления неизменно приведет к совершенствованию и фармакологических подходов к лечению путем создания более специфичных ЛС на основе значения молекулярных особенностей пациентов.

Литература

1. Полиморфизм гена CYP2C9: клинико-фармакологические аспекты / Д.А. Сычев [и др.] // Медицинская генетика. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 98-102.
2. Клиническая фармакогенетика / Д.А. Сычев [и др.]. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2007.– 248 с: ил.
3. Кардиоваскулярная профилактика в действии / Р.Г. Оганов [и др.] // Кардиология. – 2011. – №1. – С. 47-49.
4. Генетический полиморфизм при ишемической болезни сердца / А.А. Зайкина [и др.] // Кардиология. – 2008. – Т. 48, №1. – С. 62-65.
5. Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner / J. Pedro-Botel [et al.] // Atherosclerosis. – 2001. – Vol. 158.– P. 118-193.
6. Pharmacogenetics of HMG-CoA reductase inhibitors: exploring the potential for genotype-based individualization of coronary heart disease management / K. Kajinami [et al.] // Atherosclerosis. – 2004. – Vol. 177. – P. 219-234.
7. Mangravite, L.M. Clinical implications of pharmacogenomics of statin treatment / L.M. Mangravite, C.F. Thorn, R.M. Krauss // Pharmacogenomics J. – 2006. – № 6. – P. 360-374.
8. ApoE gene polymorphisms and response to statin therapy / E. Zintzaras [et al.] // Pharmacogenomics J. – 2009. – № 9. – P. 248-257.
9. Davidson, N.O. Apolipoprotein B: mRNA editing, lipoprotein assembly, and presecretory degradation / N.O. Davidson, G.S. Shelness // Ann Rev Nutr. – 2000. – Vol. 20. – P. 169-193.
10. Apo Al promoter polymorphism influences basal HDL-cholesterol and its response to pravastatin therapy / C. Lahoz [et al] // Atherosclerosis. – 2003. – Vol. 168. – P. 289-295.
11. Common hepatic lipase gene promoter variant determines clinical response to intensive lipid-lowering treatment / A. Zambon [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 792-798.
12. Heterozygous familial hypercholesterolaemia: the influence of the mutation type of the low-density-lipoprotein receptor gene and Pvull polymorphism of the normal allele on serum lipid levels and response to lovastatin treatment / A.F. Vuorio [et al.] // J Intern Med. – 1995. – Vol. 237. – P. 43-48.
13. The microsomal triglyceride transfer protein gene-493T variant lowers cholesterol but increases the risk of coronary heart disease / H. Ledmyr [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – №19. – P. 2279-2284.
14. Lagrost, L. Regulation of cholesteryl ester transfer protein (CETP) activity: review of in vitro studies / L. Lagrost // Biochem Boiphis Acta. – 1994. – Vol. 215. – P. 209-236.
15. Common genetic variation of the cholesteryl ester transfer protein gene strongly predicts future cardiovascular death in patients with coronary artery disease / S. Blankenberg [et al.] // Atherosclerosis. – 2003. – Vol. 168, № 2. – P. 289-295.
16. Клиническая фармакогенетика β-адреноблокаторов: возможности повышения эффективности и безопасности терапии / Д. А. Сычев [и др.] // Сердце. – 2006. – № 3. - С. 162-165.
17. Кукес, В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты / В.Г. Кукес. – М.: Реафарм, 2004. – 144 с.
18. Impact of the ultrarapid metabolizer genotype of cytochrome P4502D6 on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics / J. Kirchheiner [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 76, № 4. – P. 302-312.
19. Influence of the cytochrome P4502D6*4 allele on the pharmacokinetics of controlled-release metoprolol / R. Koytchev [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1998. – Vol. 54, № 5. – P. 469-474.
20. Increased frequency of cytochrome P4502D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects / H. Wuttke [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 2002. - Vol. 72, № 4. – P. 429-437.
21. A common beta1-adrenergic receptor polymorphism (Arg389Gly) affects blood pressure response to beta-blockade / G.G. Sofowora [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 73, № 4. – P. 366-371.
22. Betal-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol / J.A. Johnson [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 74, № 1. – P. 44-52.
23. An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF sub-study / H.L. White [et al.] // Eur. J. Heart Fail. –2003. – № 4. – P. 463-468.
24. Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension / D. Cusi [et al.] / / Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 1353-1357.
25. Минушкина, Л.О. Индивидуальная чувствительность к антигипертензивным препаратам: генетические аспекты / Л.О. Минушкина, Д.А. Затейщиков, Б.А.

Сидоренко // Кардиология. – 2005. – № 7. – С. 58 - 65.
26. C825T polymorphism of the G protein beta(3)-subunit and antihypertensive response to thiazide diuretic / S.T. Turner [et al.] // Hypertension. – 2001. – Vol. 37. – P. 739-743.
27. Marian, A.J. Genetic markers: Genes involved in human hypertension / A.J. Marian // J. Cardiovasc. Risk. – 1997. – Vol. 4, № 5. – P. 341-345.
28. Sciarrone, M.T. ACE and a-Adducin polymorphism as marker of individual response to diuretic therapy / M.T Sciarrone., P. Stella, C. Barlassina // Hypertension. – 2003. – Vol. 41. – P. 398.
29. Prediction of patient response to antihypertensive drugs using genetic polymorphism: investigation of the renin-angiotensin system genes / C. Dudley [et al.] // J. Hypertens. – 1996. – Vol. 14. – P. 259-262.
30. Renin-angiotensin system gene polymorphism influence blood pressure and the response to angiotensin converting enzyme inhibition / A. Hingorani [et al.] // J. Hypertens. – 1995. –Vol. 13. – P. 1602-1609.
31. Sasaki, M. Relationship between the angiotensinconverting enzyme gene polymorphism and the effects of enalapril on left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension: M-mode and pulsed Doppler echocardiographic studies / M. Sasaki, T. Oki, A. Iuchi // J. Hypertens. – 1996. – Vol. 14. – P. 1403-1408.
32. Клиническая фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: дань моде или прикладное направление? / Д.А. Сычев [и др.] // Pacific Medical Journal. – 2006. – № 4. – С. 21-26.

Поступила 21.11.2011 г.
Принята в печать 02.12.2011 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011

ДИНАМИКА ОТВЕТНОЙ РЕАКЦИИ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ У КРЫС С ИНТАКТНЫМ И ИЗМЕНЁННЫМ ТИРЕОИДНЫМ СТАТУСОМ

КОРЕНЕВСКАЯ Н.А.*, ГОРОДЕЦКАЯ И.В., ЕВДОКИМОВА О.В.***, ГУСАКОВА Е.А.******

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
*кафедра терапевтической стоматологии,**
*кафедра нормальной физиологии,***
*кафедра патологической физиологии,****
*кафедра общей физической и коллоидной химии*****

Резюме. В опытах на 282 взрослых крысах-самцах линии Вистар установлено, что скученное содержание животных по 18 особей в клетках размером 20×30×40 см в течение 2 месяцев сопровождается прогрессирующим снижением концентрации в крови общих (о.) и свободных (св.) T_3 и T_4 и адекватным возрастанием уровня ТТГ. После трех месяцев содержание T_3 о. и св. остается таким же, а T_4 о. и св. – уменьшается далее на фоне отсутствия повышения ТТГ. Гипотиреоз (внутрижелудочное введение 1,2 мг/100 г массы мерказолила в течение 14 дней, затем в половинной дозе) способствует более быстрому развитию при стрессе дизрегуляционного процесса в механизме, контролирующем концентрацию в крови тиреоидных гормонов, что приводит к большему снижению их уровня. Близкие к физиологическим дозы тироксина (3-5 мкг/кг массы в течение 28 дней, затем в половинной дозе) обеспечивают сохранение в условиях стресса механизма обратной связи, что обусловливает большее содержание тиреоидных гормонов в крови.

***Ключевые слова*:** *гипофизарно-тиреоидная система, хронический стресс.*

Abstract. In experiments on 282 adult male Wistar rats it has been determined that keeping 18 animals in every cage of the size 20×30×40 cm during 2 months results in progressive decreasing of the concentration in blood of total and free thyroxin and triiodothyronine fractions and adequate thyroid-stimulating hormone level increasing. After 3 months total and free T3 content does not change, and total and free T4 content decreases further in the absence of thyroid-stimulating hormone concentration increase. Hypothyrosis (intragastral 1,2 mg/100 g body weight mercazolil introduction during 14 days, then in half dose) contributes to a more rapid development under stress of disregulation process in the mechanism controlling thyroid hormones blood concentration, that leads to a greater reduction of their level. Thyroxin doses similar to physiological ones (3,0-5,0 mkg/kg body weight during 28 days, then in half dose) provide for conservation of feed-back mechanism under stress, that causes greater content of thyroid hormones in blood.

Тиреоидные гормоны играют важную роль в ответной реакции организма при остром стрессе. Это связано с опосредованной их геномным [1, 2] и негеномным [3] действием стимуляцией стресс-лимитирующих механизмов: локальных (простагландиновой [4, 5], аденозинергической [6], антиоксидантной [7, 8, 9] систем, белков теплового шока [10, 11]) и центральных (ГАМК-[12], опиоид-[13], дофамин-[14], серотонин-[15] ергических систем). Показано активирующее вли-

Адрес для корреспонденции: *210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра кафедра терапевтической стоматологии. Тел: моб. 8 (029) 511-21-43 – Кореневская Н.А.*

яние тиреоидных гормонов и на NO-систему [16], которая ограничивает интенсивность стресс-реакции, воздействуя как на ее центральные, так и на периферические звенья [17]. В реальных условиях на организм оказывается хроническое стрессовое воздействие, сопровождающееся, как правило, снижением концентрации йодтиронинов в крови [18, 19].

Вызванные воздействием стрессоров изменения могут быть подразделены на неспецифические, т.е. стрессорные, и специфические, зависящие от природы стрессора. Так, при температурных воздействиях, помимо неспецифической стрессорной, развивается терморегуляторная реакция. Поэтому изменения уровня ТГ в крови в таких условиях связаны и с потребностями терморегуляции. Так, при тепловом стрессе содержание ТГ, как правило, уменьшается (при воздействии температуры 40-42°С в течение 2 часов концентрация тироксина (Т4) в крови снижалась на 9%, трийодтиронина (Т3) на 11% [Глинник С.В. и соавт., 2007]; при воздействии температуры 35-36°С в течение 28 дней также падала концентрация и Т4, и Т3 [Vezyraki P., Kalfakakou V., Evangelou A., 2000]), тогда как при холодовом стрессе – повышается (при воздействии температуры 4°С в течение 3 часов на протяжении 20 дней уровень Т4 увеличивался на 56%, Т3 на 15% [Яковенкова Л.А., 2009]; при воздействии температуры 4°С в течение 28 дней также возрастала концентрация и Т3 и Т4 [Vezyraki P., Kalfakakou V., Evangelou A., 2000]). В то же время, другие авторы находили противоположные изменения [при тепловом стрессе (воздействие водной среды с температурой 45°С до достижения у животного ректальной температуры 43,5°С) содержание Т4 и Т3 возрастало: Т4 - на 79%, Т3 - на 23% [Пахомова Ю.В. и соавт., 2006]; при холодовом стрессе (воздействие температуры -10°С длительное время) концентрация Т4 уменьшалась, хотя содержание ТГ в ткани щитовидной железы и соотношение Т3/Т4 были повышенными [Гормоны щитовидной железы, 2011])] либо вовсе не обнаруживали таковых (при воздействии температуры 4°С в течение 1 часа не изменялась концентрация ни Т4, ни Т3 [Яковенкова Л.А., 2009]). При остром воздействии стрессоров уровень ТГ либо не изменялся (интенсивная физическая нагрузка (плавание до отказа в пластиковой емкости диаметром 40 см глубиной 19 см при температуре воды 20°С), несмотря на повышение содержания тиреотропного гормона (ТТГ) на 284% [Джазаэрли М.С., Давыдов В.В., 2006]), либо падал (при иммобилизации в течение 3 часов Т4 - на 24%, Т3 - на 53% на фоне возрастания содержания ТТГ на 94% и снижения отношения Т3/Т4 на 43% [Киричук В.Ф., Цымбал А.А., 2009]; при иммобилизации в течение 6 часов Т4 - на 62%, Т3 - на 46% [Божко А.П., Солодков А.П., 1990]; при офтальмохирургическом стрессе (эксимерлазерная абляция стромы роговицы в течение 15 секунд на глубину до 25 мкм) Т4 - на 8%, Т3 - на 43%, соотношение Т3/Т4 - на 53% [Щуко А.Г. и соавт., 2001]), либо возрастал (в начальный период подъема на высоту - общие Т4 и Т3, ТТГ, свободный Т4, в то же время свободный Т3 не изменялся [Mordes J.B. at al.,1983], а скорость деградации Т4 в этих условиях увеличивалась [Moncloa F. at al., 1966; Surks M.I., Beckwitt H.J., Chidsey C.A., 1967]). В динамике острого болевого стресса обнаружены фазные изменения концентрации ТГ в крови – в начальный период возрастал уровень и Т4, и Т3, в последующем уровень Т4 снижался до исходного значения, а Т3 оставался повышенным [Белякова Е.И., Менджерицкий А.М., 2005].

При хроническом воздействии стрессоров тиреоидная функция, как правило, угнетается. Однако ряд исследователей отмечают увеличение концентрации ТГ в крови (при непрерывном воздействии света Т4 - на 20% [Singh D.V., Turner C.W., 1969], при тяжелом физическом труде на обогатительных фабриках, предприятиях и солеотвалах в течение 14,17±2,08 лет Т4 - на 15%, Т3 - на 9% при уменьшении уровня ТТГ - на 12% и отношения Т3/Т4 - на 43%; при труде в подземных условиях калийных рудников в течение 14,64±1,08 лет Т4, Т3, Т3/Т4 и ТТГ - на 10%, 16%, 7%, 5%, соответственно, так же, как и содержание тиролиберина и сывороточного тироглобулина [Радкевич Ж.И. и соавт., 2011]. При ежедневном 20-минутном электрокожном раздражении в сочетании с прерывистым шу-

мом и светом в течение 4 недель концентрация ТГ в крови сохранялась на уровне контрольных значений, в то же время общее содержание йодида, белковосвязанной и свободной фракций йодида в щитовидной железе повышалось, а масса щитовидной железы снижалась - на 18%, как и концентрация белка в ее цитозольной фракции - на 15% [Надольник Л.И., 2010]. В ряде случаев хронических стрессовых воздействий содержание Т4 и Т3 в крови изменялось разнонаправленно (при участии в боевых действиях уровень Т4 уменьшался, а Т3 увеличивался [Karloviж D. at al., 2004]; при 24-часовом голодании наблюдался противоположный эффект (и в крови, и в ткани печени) [Reyns G.E. at al., 2002]). В большинстве же экспериментов по исследованию влияния хронического стресса на тиреоидную функцию наблюдалось, как уже указывалось, снижение содержания ТГ в крови: при иммобилизации на 3 часа в течение 5 дней [Городецкая И.В., Кореневская Н.А., 2010], воздействии температуры 35-36°С в течение 28 дней [Vezyraki P., Kalfakakou V., Evangelou A., 2000], ежедневном электрокожном раздражении в течение 14 дней (foot-shock stress) на фоне постоянных значений mRNA TRH в паравентрикулярном ядре гипоатламуса [Helmreich D.L., 2005], длительном действии тока 40,2 миллиампер [Servatius R.J. at al., 2000], хронической электрической стимуляции во время беременности (в то же время у потомства содержание Т4 увеличивалось, Т3 - падало, что указывает на снижение метаболизма гормонов щитовидной железы) [Aliev G., Rzaeva L.V., Rybakova O.I., 1987]. При длительном действии высоты снижалось содержание ТТГ и Т4 при увеличении свободных фракций Т4 и Т3 [Ramirez G. at al., 1995] и нормальном TSH ответе на TRH и уменьшении йодиназной активности в щитовидной железе и образования Т4 [Mulvey P.F., Macaione J.M.R.,1969; Surks M.I., 1966; Surks M.I., 1969]. При хроническом иммобилизационном стрессе в крови падало содержание Т4 и, особенно Т3, что нарушало иммунный ответ у стрессированных мышей [18, 19]. При истощающем хроническом стрессе (нагрузка растяжением по Селье) наблюдалась блокада секреторной функции щитовидной железы [Надольник Л.И., Емельянов Н.В., Виноградов В.В., 2000]. В динамике хронического стресса, как и острого, выявлены фазные изменения содержания ТГ в крови. Так, при внутреннем и внешнем облучении в диапазоне от 2 до 500 мГр после 1,5 месяцев воздействия концентрация Т4 и Т3 возрастала, тогда как после 12 месяцев уровень Т4 уменьшался [Alesina M.Yu., 1999]. В этих условиях наблюдалось усиление процессов периферического превращения Т4 в Т3. Голышко П.В. и Виноградовым В.В. (2008) было установлено фазовое влияние длительного иммобилизационного стресса на уровень Т4 в плазме крови и ультраструктуру щитовидной железы: показано повышение секреторной активности тиреоцитов в фазу тревоги (1-6 часов опыта) и ее снижение в фазу резистентности (12-24 часа опыта) и фазу истощения (48-72 часа опыта). При дозированном же периодическом стрессе (барокамерная гипоксия) [Голышко П.В., Виноградов В.В., 2008], напротив, наблюдалась гипертрофия фолликулярного эпителия клеток тиреоидного остатка после субтотальной струмэктомии. Это свидетельствует о том, что умеренный стресс вызывает возбуждение функциональной активности в тиреоидном остатке.

Таким образом, как острое, так и хроническое воздействие стрессоров вызывает изменение тиреоидной функции на различных уровнях – процессов синтеза гормонов в железе, их транспорта, взаимодействия с органами-мишенями, метаболизма на периферии и экскреции. Начальный период стресс-реакции, как правило, характеризуется стимуляцией тиреоидной функции. По мере увеличения продолжительности стрессового воздействия развивается функциональная недостаточность щитовидной железы (стрессорный гипотиреоз).

Это обусловлено подавлением секреции тиреотропного гормона (ТТГ) под влиянием повышенного уровня адренокортикотропного гормона [20] и кортикотропин-рилизинг-гормона, угнетающего секрецию не только ТТГ, но и тиротропин-рилизинг-гормона [21]. Однако динамика указанных изменений при длительном действии стрессоров и особенности

их развития в зависимости от уровня тиреоидных гормонов в крови не установлены.

Цель настоящего исследования – охарактеризовать ответную реакцию гипофизарно-тиреоидной системы в динамике хронического стрессового воздействия и выяснить влияние на неё изменения тиреоидного статуса.

Методы

Работа выполнена на 282 крысах-самцах линии Вистар массой 220-250 г. При содержании животных и при проведении экспериментов с ними соблюдались международные правила «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals». Крысы были разделены на 19 групп: интактные; 3 группы контрольных - получавших крахмальный клейстер в течение 1, 2 и 3 месяцев; 3 группы стрессированных - подвергнутых стрессу в течение 1, 2 и 3 месяцев; 3 группы гипотиреоидных - получавших мерказолил в течение 1, 2 и 3 месяцев; 3 группы стрессированных гипотиреоидных - получавших мерказолил и подвергнутых стрессу в течение 1, 2 и 3 месяцев; 3 группы получавших тироксин в течение 1, 2 и 3 месяцев и 3 группы получавших тироксин и подвергнутых стрессу в течение 1, 2 и 3 месяцев.

Хронический стресс вызывали путем скученного содержания животных (по 18 особей в клетках размером 20×30×40 см).

Тиреоидный статус изменяли путем, с одной стороны, снижения уровня йодтиронинов в крови в результате введения мерказолила (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина) (1,2 мг на 100 г массы тела в течение 14 дней), а с другой - его повышения до верхних границ физиологических колебаний посредством введения L–тироксина (Berlin-Chemie AG, «Менарини Групп», Германия) в малых дозах (от 3,0 до 5,0 мкг на кг массы тела в течение 28 дней). Затем до окончания эксперимента указанные препараты вводили в половинной дозе. Введение осуществляли внутрижелудочно в 1% крахмальном клейстере с помощью специального зонда. Для исключения влияния на изучаемые параметры самой процедуры введения контрольные крысы, так же, как и подвергнутые затем стрессу без применения препаратов, получали крахмальный клейстер тем же образом и в течение такого же срока.

Интактные крысы и крысы, получавшие крахмальный клейстер, содержались по 6 особей в клетках. Животных умерщвляли декапитацией под уретановым наркозом.

Концентрацию ТТГ, общих трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4), а также их свободных фракций (T_3 св и T_4 св) в крови определяли радиоиммунологическим методом с использованием наборов реактивов – ИРМА-ТТГ-СТ, РИА-Т3-СТ, РИА-Т4-СТ (Институт биоорганической химии НАН Беларуси), RIA FT3, RIA FT4 (IMMUNOTECH, A Beckman Coulter Company). Для этих исследований отбирали по 6 крыс из каждой группы.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Статистика 6.0» с использованием модулей Основные статистики и таблицы, Непараметрические статистики, Дисперсионный анализ (ANOVA). Поскольку после первоначального определения характера распределения признака (Shapiro-Wilk·s test) было установлено, что он отличался от нормального, при межгрупповом сравнении использовали однофакторный дисперсионный анализ – медианный тест и метод ANOVA Kruskal-Wallis, при попарном – непараметрический метод (Mann-Whitney U test). Результаты представляли в виде Me (LQ; UQ) (Me – медиана, (LQ; UQ) - интерквартильный интервал: верхняя граница нижнего квартиля (LQ) и нижняя граница верхнего квартиля (UQ)) с указанием доверительного интервала. Статистически достоверными считали различия при $P<0,05$.

Результаты

У интактных животных концентрация T_3 составила 2,615 (2,524; 2,654) нмоль/л, T_4 90,111 (83,579; 97,362) нмоль/л, T_3 св 5,459 (5,306; 5,575) пмоль/л, T_4 св 21,790 (21,078; 22,479) пмоль/л (рис. 1), ТТГ 0,239 (0,224; 0,258) мМЕ/л.

У крыс, получавших крахмальный клейстер в течение 1, 2 и 3 месяцев, уровень указанных гормонов достоверно достоверно не изменялся.

Стрессовое воздействие продолжительностью 1 месяц сопровождалось снижением уровня T_3 на 46%, T_4 на 27%, T_3 св на 25%, T_4 св на 27%. Концентрация ТТГ, напротив, возрастала на 172% (табл. 1).

После 2 месяцев скученного содержания животных концентрация в крови T_3, T_4 и T_3 св была такой же, что и после 1 месяца стресса, и меньшей, чем в контроле на 46, 33 и 30%, соответственно. Уровень T_4 св снижался по сравнению с его значением после 1 месяца стресса и был меньше, чем в соответствующем контроле, на 27%. Концентрация ТТГ была выше контроля на 123% и достоверно не отличалась от таковой после 1 месяца содержания крыс в переполненных клетках.

После 3-месячного стресса уровень T_3 в крови – и общей, и свободной фракции – был таким же, как после 2 месяцев стресса, и меньшим по сравнению с контролем на 49 и 38%, тогда как T_4 и T_4 св снижался далее, в результате чего становился ниже, чем в контроле на 31 и 34%. Несмотря на это, концентрация ТТГ по сравнению с исходным уровнем не только не возрастала, а падала на 17%, вследствие чего была на 140 % меньше по отношению к ее значению после 2 месяцев скученного содержания животных.

У крыс, получавших мерказолил в течение 1, 2 и 3 месяцев, наблюдалось прогрессирующее уменьшение концентрации йодтиронинов в крови, частоты сердечных сокращений, прироста массы тела, свидетельствующее о развитии у них гипотиреоидного состояния.

После 1 месяца применения тиреостатика концентрация T_3 снижалась на 55%, T_4 на 33%, T_3 св на 29%, T_4 св на 44%. После 2 месяцев их уровень падал далее, в результате чего был ниже, чем в контроле: T_3 на 57%, T_4 на 40%, T_3 св на 35%, T_4 св на 44%. После 3 месяцев введения мерказолила содержание T_4, T_3 св и T_4 св падало еще больше, а T_3 - было таким жеПоэтому по сравнению с контролем концентрация T_3 была ниже на 57%, T_4 на 36%, T_3 св на 40%, T_4 св на 42%.

После 1 месяца стресса у гипотиреоидных животных по сравнению с группой крыс, получавших мерказолил, концентрация T_3 па-

Таблица 1

Влияние тиреоидного статуса на концентрацию тиреотропного гормона (в мМЕ/л) в сыворотке крови при хроническом стрессе

Продолжительность воздействий	Показатели		Группа животных		
			Стресс	Мерказолил и стресс	Тироксин и стресс
1месяц	Значения	Me	0,650*	$0,236^{\#}$	$0,309^{+}$
		LQ	0,525	0,228	0,275
		UQ	0,746	0,239	0,350
	Доверительный интервал	-95%	0,416	0,218	0,245
		+95%	0,899	0,246	0,415
2 месяца	Значения	Me	0,532*	$0,196^{+}$	$0,335^{+}$
		LQ	0,483	0,190	0,304
		UQ	0,885	0,212	0,351
	Доверительный интервал	-95%	0,388	0,187	0,262
		+95%	0,938	0,216	0,372
3 месяца	Значения	Me	0,198*	0,183*	$0,344^{+}$
		LQ	0,196	0,173	0,291
		UQ	0,202	0,190	0,404
	Доверительный интервал	-95%	0,186	0,170	0,285
		+95%	0,205	0,197	0,413

Примечание: $P<0,05$ по отношению: * - к исходному значению; # - к стрессу без препаратов; + - к исходному значению и стрессу без препаратов.

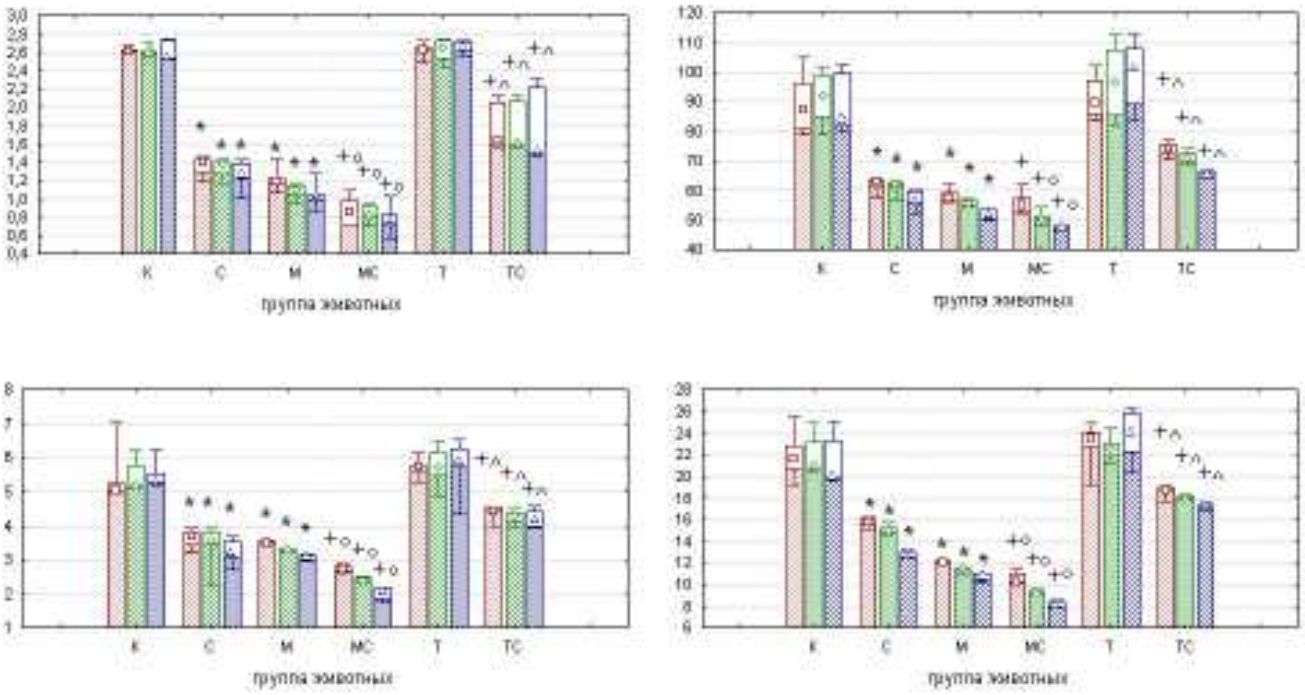


Рисунок 1. Влияние тиреоидного статуса на уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови при хроническом стрессе – общий T_3 в нмоль/л (А), общий T_4 в нмоль/л (Б), свободный T_3 в пмоль/л (В), свободный T_4 в пмоль/л (Г).
Примечание. 1) данные представлены в виде графиков “Box and whisker”, где □, ◊, Δ - медиана;
□ - (LQ; UQ) - верхняя граница нижнего квартиля и нижняя граница верхнего квартиля; ⊥ - минимальное и максимальное значения.
2) продолжительность стресса:
▨ - 1 месяц; ▨ - 2 месяца; ▨ - 3 месяца.
3) P<0,05 по отношению: * - к контролю; # - к стрессу без препаратов;
+ - к контролю и стрессу без препаратов;
o - к группе животных, получавших мерказолил;
^ - к группе животных, получавших тироксин.
4) обозначения групп животных: К – контроль; С – стресс; М – мерказолил; МС – мерказолил и стресс; Т – тироксин; ТС – тироксин и стресс.

дала на 12%, T_3 св на 15%, T_4 св на 6%, T_4 - не изменялась. В результате по отношению к контролю уровни указанных гормонов были ниже на 67, 35, 44 и 50%. Несмотря на это, концентрация ТТГ не отличалась от исходной.

Через 2 и 3 месяца стресса уровни всех йодтиронинов по сравнению с нестрессированными гипотиреоидными крысами уменьшались далее, вследствие чего становились меньше, чем в контроле: T_3 – на 67% после 2 и 3 месяцев стресса, T_4 – на 46 и 41%, T_3 св – на 51 и 59%, T_4 св – на 54 и 55%. Содержание T_4, T_3 св и T_4 св через 2 месяца стресса было меньшим, чем после 1 месяца, а через 3 месяца меньшим, чем через 2 месяца. Уровень T_3 был одинаковым на всем протяжении эксперимента. Концентрация ТТГ по сравнению с контролем уменьшалась: на 18% через 2 месяца, на 23% через 3 месяца и была меньше по отношению к предыдущему периоду исследования.

По отношению к стрессу без мерказолила уровни T_3, T_4, T_3 св и T_4 св были ниже на всем протяжении исследования: на 21, 8, 19 и 23% после 1 месяца, на 21, 13, 21 и 27% после 2 месяцев, на 18, 10, 21 (для T_3 св и T_4 св) после 3 месяцев. Содержание ТТГ было также меньшим - на 173 и 141% после 1 и 2 месяцев стресса.

Введение тироксина в течение 1, 2 и 3 месяцев не изменяло уровень йодтиронинов в крови, частоту сердечных сокращений, прирост массы тела животных. Это позволило классифицировать примененные дозы препарата как малые или близкие к физиологическим. У крыс, подвергнутых стрессу на фоне тироксина, содержание йодтиронинов по отношению к группе животных, получавших препарат, снижалось: T_3 на 38, 40 и 44%, T_4 - на 17, 28 и 40%, T_3 св – на 24, 26 и 31%, T_4 св – на 22, 20 и 32% через 1, 2 и 3 месяца стресса. В результате по сравнению с контролем уровень T_3, T_4, T_3 св и T_4 св в крови был меньшим: через 1 месяц стресса – на 37, 15, 12 и 13%, через 2 месяца – на 37, 23, 16 и 13%, через 3 месяца – на 39, 22, 20 и 13%. Концентрация ТТГ через 1, 2 и 3 месяца по отношению к контролю возрастала на 29, 40 и 44%. Уровень T_3, T_3 св и ТТГ был одинаковым на всех сроках эксперимента, T_4 – одинаковым после 1 и 2 месяцев стресса, а через 3 месяца - меньшим, чем через 2 месяца, T_4 св – через 2 месяца меньшим, чем после 1 месяца, через 3 месяца меньшим, чем через 2 месяца.

По отношению к стрессированным животным, не получавшим тироксин, содержание T_3, T_4, T_3 св и T_4 св было большим: через 1 месяц стресса - на 9, 12, 13 и 14%, через 2 месяца – на 9, 10 и 14% (T_3 св и T_4 св), через 3 месяца – на 10, 9, 18 и 21%. Концентрация ТТГ после 1 и 2 месяцев эксперимента была меньшей на 143 и 83%, тогда как после 3 месяцев – большей на 61%.

По сравнению с гипотиреоидными животными, содержавшимися в переполненных клетках, после стресса у получавших тироксин крыс уровень T_3, T_4, T_3 св и T_4 св в крови был выше: через 1 месяц - на 30, 20, 32 и 37%, через 2 месяца – на 30, 23, 35 и 41%, через 3 месяца – на 28, 19, 39 и 42%. Концентрация ТТГ была также большей - на 30, 58 и 67% после 1, 2 и 3 месяцев.

Обсуждение

Полученные нами результаты позволяют установить следующие закономерности ответной реакции гипофизарно-тиреоидной системы на хроническое стрессовое воздействие у крыс с интактным и измененным тиреоидным статусом.

На уровне исполнительного гормонального звена системы:

1. Хронический стресс вызывает снижение концентрации в крови общих T_3 и T_4 и их свободных фракций, начиная с первого месяца.

2. По мере увеличения продолжительности стресса уровень T_3 общего и свободного далее не уменьшается, тогда как T_4 общего и свободного падает: T_4 общего – после 2 месяцев скученного содержания животных, T_4 свободного – после 2 и 3 месяцев. Это означает, что при хроническом стрессе сохраняется повышенный функциональный потенциал системы за счет смещения баланса тиреоидных гормонов в сторону T_3, обладающего большей физиологической активностью, что можно оценивать как приспособительную реакцию гипофизарно-тиреоидной системы.

3. Хронический стресс на фоне мерказолила по сравнению с этим воздействием у животных с интактным тиреоидным статусом развивается на фоне более низкой концентрации в крови всех йодтиронинов. При этом уменьшение уровня T_3 св носит прогрессирующий характер. Это свидетельствует о том, что гипотиреоз препятствует реализации адаптивного ответа гипофизарно-тиреоидной системы на хронический стресс.

4. Малые дозы тироксина ограничивают падение концентрации йодтиронинов при длительном содержании животных в переполненных клетках, что обеспечивает более высокий уровень этих гормонов в крови по сравнению с животными, подвергнутыми такому воздействию без тироксина. При этом, в отличие от крыс, перенесших стресс на фоне мерказолила, концентрация T_3 св остается одинаковой на всем протяжении эксперимента. Следовательно, близкие к физиологическим дозы тироксина обеспечивают сохранение функционального потенциала гипофизарно-тиреоидной системы при хроническом стрессе.

На уровне управляющего гормонального звена:

1. В первые 2 месяца хронического стресса реализуются механизмы, направленные на компенсацию сдвига содержания тиреоидных гормонов в крови, т.е. корректировку рабочих параметров системы – в ответ на падение концентрации йодтиронинов происходит увеличение секреции и подъем в крови уровня ТТГ.

2. После 3 месяцев скученного содержания крыс, несмотря на дальнейшее снижение концентрации в крови T_4 общего и свободного, компенсаторного роста секреции и уровня ТТГ в крови не происходит. Это свидетельствует о нарушении функционирования механизма обратной связи, обеспечивающей изменение секреции ТТГ в зависимости от концентрации тиреоидных гормонов в крови.

3. При хроническом стрессе на фоне мерказолила, сопровождающемся наиболее существенным падением уровня йодтиронинов в крови, не наблюдается повышения секреции ТТГ ни в один из периодов исследования. Это указывает на более быстрое развитие дизрегуляционного процесса в механизме, контролирующем концентрацию йодсодержащих гормонов щитовидной железы, и объясняет более низкий уровень тиреоидных гормонов в крови по сравнению с таковым при стрессе без мерказолила.

4. При скученном содержании в клетках животных, получавших малые дозы тироксина, концентрация ТТГ остается повышенной на всем протяжении эксперимента, что свидетельствует о сохранении механизма обратной связи и обусловливает больший, чем после стресса без тироксина, уровень тиреоидных гормонов в крови в этих условиях.

Таким образом, начальный период хронического стрессового воздействия сопровождается снижением концентрации в крови общего и свободного T_3 и T_4 и адекватным возрастанием уровня ТТГ. В дальнейшем содержание T_3 не изменяется, тогда как T_4 уменьшается, при этом отсутствует регуляторно обусловленное повышение концентрации ТТГ. Гипотиреоз усугубляет, тогда как близкие к физиологическим дозы тироксина существенно ограничивают вызываемые длительным скученным содержанием животных в переполненных клетках снижение уровня йодтиронинов в крови и дисбаланс его регуляции.

Заключение

Данные результаты устанавливают новые, ранее неизвестные закономерности ответной реакции гипофизарно-тиреоидной системы в динамике длительного стрессового воздействия, влияние на неё изменений тиреоидного статуса и объясняют зависимость устойчивости организма к хроническому стрессу от тиреоидной функции организма [22].

Литература

1. Cheng, Sh. Multiple mechanisms for regulation of the transcriptional activity of thyroid hormone receptors / Sh. Cheng // Rev. Endocr. Metab. Disorders. - 2000. - Vol. 1, № 1-2. - P. 9-18.
2. Dotzlaw, H. Gene regulation by thyroid hormone receptors. In Thyroid hormone receptors: methods and protocols / H.Dotzlaw, A. Baniahmad // Ed. A. Baniahmad. Humana Press Inc., Totowa, NJ. - 2002. - Vol. 202. - P. 109-128.
3. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability / G. Hennemann [et al.] // Endocrine Rev. - 2001. - Vol. 22, № 4. - P. 451-476.
4. Identification of a mammalian homologue of the fungal Tom70 mitochondrial precursor protein import receptor as a thyroid hormone-regulated gene in specific brain regions / M.Alvarez-Dolado [et al.] // J. Neurochem. - 1999. - Vol. 73, № 6. - P. 2240-2249.
5. Hypothyroidism alters the expression of prostaglandin D2 synthase/beta trace in specific areas of the developing rat brain / L.F. Garcia-Fernandez [et al.] // Eur. J. Neurosci. - 1997. - № 9. - P. 1566-1573.
6. Thyroid hormones modulate both adenosine transport and adenosine A1 receptors in rat brain / M.D. Fideu [et al.] // Am. J. Physiol. Cell Physiol. - 1994. - Vol. 267, № 6. - P. 1651-1656.
7. Городецкая, И.В. Значение малых доз экзогенных тиреоидных гормонов в сохранении свободнорадикального гомеостаза миокарда и тиреоидного статуса в условиях антагонистических стрессов / И.В. Городецкая, А.П. Божко // Здравоохранение. - 2000. - № 1. - С. 13-15.
8. Gerenova, J. Oxidative stress and antioxidant enzyme activities in patients with Hashimoto's thyroiditis / J. Gerenova, V. Gadjeva // Comparative Clin. Pathol. - 2007. - Vol. 16, № 4. - P. 259-264.
9. Status of selenium and antioxidant enzymes of goitrous children is lower than healthy controls and nongoitrous

children with high iodine deficiency / B.Giray [et al.] / / Biol. Trace Element Res. - 2001. - Vol. 82, № 1-3. - P. 35-52.
10. Значение тиреоидных гормонов в стресс-индуцированном синтезе белков теплового шока в миокарде/ И.В. Городецкая [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2000. - Т. 130, № 12. - С. 617.
11. Schneider, J.J. Effect of thyroid hormone on mtHsp70 expression, mitochondrial import and processing in cardiac muscle / J.J. Schneider, D.A. Hood // J. Endocrinol. - 2000. - Vol. 165, № 1. - P. 9-17.
12. Short-term effects of thyroid hormones on cytoskeletal proteins are mediated by GABAergic mechanisms in slices of cerebral cortex from young rats / A. Zamoner [et al.] // Cell. Mol. Neurobiol. - 2006. - Vol. 26, № 2. - P. 209–224.
13. Mild thyroid hormones deficiency modifies benzodiazepine and mu-opioid receptor binding in rats / R. Ortiz-Butron [et al.] // Neuropharmacol. - 2003. - Vol. 44, № 1. - P. 111–116.
14. Bjerke, S.N. Psychiatric and cognitive aspects of hypothyroidism / S.N. Bjerke, T. Bjoro, S.Tidsskr Heyerdahl // Nor. Laegeforen. - 2001. - Vol. 121, № 20. - P. 2373-2376.
15. Tejani Butt, S.M. Time course of altered thyroid states on 5 HT1A receptors and 5 HT uptake sites in rat brain: An autoradiographic analysis / S.M. Tejani Butt, J. Yang , A. Kaviani // Neuroendocrinol. - 1993. - Vol. 57, № 6. - P. 1011-1018.
16. Thyroid hormones affect the level and activity of nitric oxide synthase in rat cerebral cortex during postnatal development / Z .Serfozo [et al.] // Neurochem. Res. – 2008. - Vol. 33, № 3. - P. 569-578.
17. Малышев, И.Ю. Стресс, адаптация и оксид азота / И.Ю. Малышев, Е.Б. Манухина // Биохимия. - 1998. - Т.63, №7. - С. 992-1006.
18. Chronic stress influences the immune system through the thyroid axis / G.A. Cremaschi // Life Sci. - Vol. 67, № 26. - P. 3171-3179.
19. Involvement of thyroid hormones in the alterations of T-cell immunity and tumor progression induced by chronic stress / L.R. Frick [et al.] // Biol Psychiatry. – 2009. - Vol. 65, № 11. - P. 935-942.
20. Лейкок Дж.Ф., Вайс П.Г. Основы эндокринологии. Медицина, М. 2000.
21. Tsigos, C. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress / C. Tsigos, G.P. Chrousos // J. Psychosom. Res. - 2002. - Vol. 53, № 4. - P. 865-871.
22. Городецкая, И.В. Устойчивость организма к хроническому стрессу зависит от тиреоидного статуса / И.В. Городецкая, Н.А. Кореневская // Вестник Витебского государственного медицинского университета. - 2009. - Т. 8, № 3. - С. 13–20.

Поступила 08.09.2011 г.
Принята в печать 02.12.2011 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011

ТЕСТ-СИСТЕМЫ «ИД-ЭНТЕР» И «АБ-ГРАМ (-)» ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ И СПЕКТРА ИХ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИБИОТИКАМ ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

ШИЛИН В.Е.*, ОКУЛИЧ В.К., БУЛАВКИН В.П.*****

УО «Витебский государственный ордена дружбы народов медицинский университет»,
*кафедра клинической лабораторной диагностики,**
*кафедра клинической микробиологии и иммунологии,***
*кафедра хирургии ФПК и ПК****

Резюме. Одним из осложнений диабета является синдром диабетической стопы, представляющий собой патологическое состояние стоп, связанное с патологией периферических нервов, макро- и микроангиопатией, а так же изменением костей, кожи и мягких тканей стопы, приводящее к костно-деструктивным или гнойно-некротическим заболеваниям стоп и голени. В этиологической структуре возбудителей важное место занимают представители семейства *Enterobacteriaceae* и другие грамотрицательные микроорганизмы, которые чаще встречается в ассоциациях.

При помощи разработанных нами тест-систем «ИД–ЭНТ» и «АБ-ГРАМ(-)» определена видовая структура энтеробактерий и других грамотрицательных микроорганизмов как возбудителей гнойно-некротических поражений при синдроме диабетической стопы, определен спектр их резистентности к антибиотикам и разработаны схемы эмпирической антибиотикотерапии.

Ключевые слова: *энтеробактерии, грамотрицательные микроорганизмы, тест-система,антимикробная терапия, сахарных диабет, диабетическая стопа.*

Abstract. The so-called diabetic foot syndrome is one of diabetes complications; it is a kind of pathologic condition of feet associated with the pathology of peripheral nerves, macro- and microangiopathy, as well as with lesions of the bones, skin and soft tissues of the foot which result in bones destruction, or pyo-necrotic diseases of the feet and legs. The most important role in the etiological structure of this disease is played by the representatives of *Enterobacteriaceae* family and other gram-negative microorganisms, which more often occur in combinations.

We have determined the etiological structure of enterobacteria and other gram-negative microorganisms as causative agents of pyo-necrotic lesions in diabetic foot syndrome by means of test-systems «ID-ENT» and «AB-GRAM(-)» which were previously designed by our research group. We have also evaluated the spectrum of their antibiotic resistance and worked out the schemes of empirical antibacterial treatment for this kind of pathology.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время в мире насчитывается более 98 млн. больных сахарным диабетом и наблюдается очевидная тенденция к повышению заболеваемости [12, 13].

Из осложнений диабета, наиболее часто приводящих к инвалидности и снижению качества жизни пациентов, является синдром «диабетической стопы», представляющий со-

Адрес для корреспонденции: *210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра клинической лабораторной диагностики, тел. 8 (0212) 42-53-31 – Шилин В.И.*

бой патологическое состояние стоп при сахарном диабете, связанной с патологией периферических нервов, макро- и микроангиопатией, а также изменение костей, кожи и мягких тканей стопы, приводящее к костно-деструктивным или гнойно-некротическим заболеваниям стоп и голени [1].

Если инфекционный процесс в коже и мягких тканях возникает за счёт хронической патологии (сахарный диабет, заболевания периферических сосудов, хронический алкоголизм и др.) на фоне скомпрометированной резистентности, то в этиологической структуре возбудителей важное место занимают представители семейства *Enterobacteriaceae* и другие грамотрицательные микроорганизмы, которые чаще встречается в ассоциациях [5].

Лабораторная диагностика возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний и осложнений, определение резистентности выделенной микрофлоры к антимикробным препаратам для разработки схем рациональной антибиотикотерапии даст возможность оптимизировать результаты лечения больных и замедлить рост резистентности к антимикробным препаратам. Для решения этой задачи в настоящее время различные зарубежные фирмы производят большое количество тест-систем и оборудования для идентификации микроорганизмов и определения их чувствительности к антибактериальным препаратам. Обладая целым рядом положительных моментов, эта продукция, при использовании в отечественных бактериологических лабораториях, обретает и ряд недостатков. Тест-системы и дополнительные реагенты одного производителя не могут использоваться на оборудовании другого. В системах определения чувствительности к антибактериальным препаратам предлагаемая палитра антибиотиков зачастую не совпадает с антибиотиками, используемыми в лечебно-профилактических учреждениях Республики Беларусь. Немаловажным является и высокая стоимость этой продукции. Это ограничивает применение тест-систем и оборудования зарубежных производителей в отечественных бактериологических лабораториях [8, 10].

Произошедшие в последнее десятилетие изменения в таксономии и номенклатуре микроорганизмов, приведшие к резкому расширению идентифицируемых видов, определили необходимость автоматизации и совершенствования методов идентификации. В современных программах автоматизированного учета результатов используется нумерический подход, при котором сходство между двумя исследуемыми видами считается тем больше, чем больше отношение числа совпадающих признаков к числу всех учитываемых. Более прогрессивными представляются подходы на основе многомерной статистики, которая вместе с совокупностью признаков учитывает и их значимость [10].

Таким образом, важным и актуальным будет разработка и использование тест-систем и оборудования отечественного производства с программным обеспечением на основе многомерной статистики для идентификации грамотрицательных микроорганизмов и определения их чувствительности к антибиотикам.

Целью наших исследований является определение этиологической роли грамотрицательных микроорганизмов и определение спектра их резистентности к антибиотикам при синдроме диабетической стопы с последующей разработкой схемы эмпирической антибиотикотерапии.

Методы

Работа выполнена в рамках задания ГНТП «Разработать тест-системы для автоматической идентификации и определения чувствительности к антибактериальным препаратам наиболее значимых возбудителей хирургической инфекции», № Госрегистрации 20064365. В срок выполнения ГНТП 2006-2010 гг. в УЗ «Витебская областная клиническая больница» обследовано 170 больных сахарным диабетом с гнойно-некротическим поражением мягких тканей и гангреной нижних конечностей. Наибольшее количество заболевших было в возрасте от 50 до 70 лет, что не противоречит данными литературы [9]. Длительность заболевания сахарным диабетом были в пределах от 1 года до 26 лет. При

поступлении в клинику уровень глюкозы в крови 3,2-32,4 ммолъ/л. У большинства больных имелась изолированная гангрена одного или нескольких пальцев стопы. Реже гнойный процесс поражал всю стопу и распространялся на голень.

Забор материала производили в первые дни после поступления больного в стационар до назначения антибактериальной терапии. Повторные бактериологические обследования проводили, как правило, каждые 5 - 10 дней пребывания больного в клинике. Кратность взятия материала составила от 1 до 6 раз. Раневое отделяемое забирали в соответствии с правилами взятия материала [3, 4].

Для обнаружения различных видов стрептококков использовали 5% кровяной Колумбия-агар, стафилококки выделяли на желточно-солевом агаре, для выделения грибов применяли среду Сабуро.

Идентификация аэробных, факультативно-анаэробных и микроаэрофильных микроорганизмов проводилась с помощью тест-систем на биохимическом анализаторе АТВ *Expression* фирмы *«bioMerieux»* [2, 6, 11].

Для выделения энтеробактерий использовали среду Эндо с генцианфиолетовым, псевдомонады выделяли на среде с N-цетилпиридиния хлоридом, посев на микробы группы протея производили по методу Шукевича [4, 6, 7]. Засеянные питательные среды инкубировали при 37°С в течение 24-48 часов, затем отбирали по 3-5 колоний каждого вида.

Идентификацию выделенных культур проводили на основании результатов изучения морфологических, культуральных и биохимических свойств. С этой целью изучали морфологию клеток в мазках с окраской по Грамму, морфологию колоний на средах. С помощью разработанной нами тест-системы «ИД–ЭНТ» [10] определяли окислительную и ферментативную активность: способность утилизировать D-маннит, D-мальтозу, адонитол, паллатинозу, D-глюкозу, D-сахарозу, L-арабинозу, D-арабит, D-трегалозу, L-рамнозу, инозит, D-целлобиозу, сорбит, ксилозу, дульцит и L-арабит; наличие глюкозаминидазной, галактозидазной, глюкозидазной, уреазной, галактуронидазной, орнитиндекарбоксилазной, аргининдегидролазной, лизиндекарбоксилазной, липазной, активности, способность гидролизовать малонат натрия и вырабатывать индол.

Из чистой суточной микробной культуры, согласно инструкции к тест-системе, готовили гомогенную микробную взвесь на 0,85% растворе хлорида натрия оптической плотностью 0,5 *McFarland* (конечная концентрация бактерий составляет $1,5\times10^8$ КОЕ/мл) при помощи денситометра или путем сравнения со стандартом. Затем полученную суспензию вносили в лунки со средами (субстратами) тест-системы в объеме 150 мкл. Инкубировали при температуре 36±2°С в аэробных условиях в термостате. Время инкубации 18-24 час. Минеральное масло (для создания анаэробных условий) и дополнительные реагенты вносили согласно инструкции к тест-системе. Учет осуществлялся в автоматическом режиме на фотометре Ф300, адаптированном для определения цвета пробы, с использованием программного обеспечения NewId.

Кроме того, идентификацию других микроорганизмов проводили при помощи коммерческих тест-системы фирмы «bioMerieux» (Франция).

Для определения чувствительности грамотрицательных микроорганизмов к антибиотикам использовали разработанную нами тест-систему «АБ – ГРАМ (-)» [8], которая позволяет определить резистентность к 23 антибактериальным препаратам: ампициллину, амоксициллину + клавуланату, цефоперазону, цефалексину, цефотаксиму, цефепиму, цефтазидиму, имипенему, меропенему, азтреонаму, цефтриаксону, азитромицину, гентамицину, нетилмицину, амикацину, моксифлоксацину, норфлоксацину, офлоксацину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, ломефлоксацину, ко-тримоксазолу и диоксидину.

Из чистой суточной микробной культуры готовили взвесь микроорганизмов. Для этого бактериологической петлей вносили одну или более колоний, выращенных в течение 18-24 ч при 37°С на мясопептонном агаре или селективной среде для грамотрицательных бактерий, например Эндо, в ампулу (фла-

кон) с 2 мл стерильного раствора хлорида натрия с массовой долей 0,9%. Оптическая плотность взвеси в ампуле после внесения микроорганизма должна была соответствовать 0,5 оптических единиц *McFarland*. Это достигалось путем измерения на денситометре или на спектрофотометре при длине волны 550 нм - 0,125 OD; или сравнения со стандартом оптической плотности 0,5 оптических единиц *McFarland*.

Переносили в ампулу с питательной АБ средой 5 мкл приготовленной взвеси бактерий и тщательно перемешивали. Вносили в каждую лунку планшета по 135 мкл питательной среды АБ с микроорганизмами (конечная концентрация бактерий $\approx 10^7$ КОЕ/мл). Планшет накрывали крышкой и инкубировали 18-24 ч при 35-37°С в термостате.

После инкубации производили визуальный или инструментальный учёт. При визуальном учёте при наличии роста в лунке, штамм считали резистентным, а при отсутствии роста – чувствительным к определённому антибиотику.

Инструментальный учет производился с помощью многоканального фотометра Ф300 на длине волны 620 нм и компьютера с программным обеспечением «Microbi».

Кроме того, чувствительность других микроорганизмов к антибиотикам оценивалась с помощью тест-систем фирмы «bioMerieux» (Франция).

Результаты и обсуждение

От 170 больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей при синдроме диабетической стопы на фоне сахарного диабета 1 и 2 типов нами выделено 143 (44,27%) микроорганизма представителя рода *Staphylococcus*, 110 штаммов (34,06%) семейства *Enterobacteriaceae*, 51 штамм (15,79%) семейства *Pseudomonadaceae*, 9 штаммов (2,79%) представителей семейства *Streptococcaceae*, 7 штаммов *НГОП* (2,17%) и по одному изоляту *Bacillus subtilis, Bacillus cereus* и *Vibrio alginolyticus* (0,31%). Отрицательные результаты первичных посевов получены при исследовании микрофлоры в 13 случаях. Спектр микробной флоры при синдроме диабетической стопы представлен на рисунке 1.

Среди всех выделенных нами микроорганизмов, энтеробактерии были идентифицированы как *Proteus mirabilis* - 34 штамма (10,52%), *Proteus vulgaris* – 20 (6,19%), *Escherichia coli* – 18 (5,57%), *Escherichia cloacae* – 12 (3,71%), *Klebsiella pneumoniae* – 9 (2,78%), *Morganella morganii* – 5 (1,54%), *Klebsiella oxytoca* – 4 (1,23%), *Serratia marcescens* и

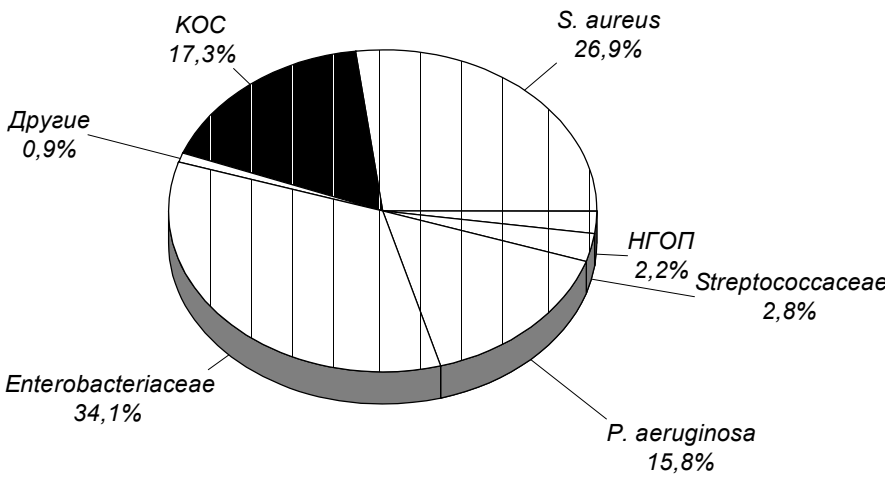


Рис. 1. Спектр микробной флоры у пациентов с синдромом диабетической стопы.

Citrobacter freundii – по 3 изолята (0,92%). *Serratia proteamaculans*, *E.aerogenes* – выделялись по 1 штамму (0,31%).

Из представителей семейства *Pseudomonadaceae* выделены *Pseudomonas aeruginosa* – 50 изолятов (15,47%) и *Pseudomonas putida* – 1 (0,31%).

Из *НГОП* выделены *Acinetobacter baumannii* – 5 изолятов (1,54%), *Aeromomas sobria* – 2 (0,62%).

В 40,87% случаев (132 штамма) выделялся только один вид бактерий, а в 59,13% (191 изолят) микробные ассоциации (табл. 1).

микроорганизмов (52,02%), которые могут выступать в качестве основных возбудителей.

Одно из ведущих мест в комплексном лечении гнойно-некротических заболеваний стоп и гангрены нижних конечностей у больных сахарным диабетом занимает выбор антибиотиков в комплексном лечении гнойно-некротических поражений.

В тест-системах «АБ-ГРАМ (-)» энтеробактерии показали наибольшую чувствительность к ципрофлоксацину и имипенему -85%, офлоксацину - 84%, азтреонаму - 82%, амикацину 81%, цефтазидиму и нетилмицину -75%.

Таблица 1

Ассоциации микробной флоры при синдроме диабетической стопы

Ассоциация	Количество
представитель семейства Enterobacteriaceae + S.aureus	23
представитель семейства Enterobacteriaceae + КОС	21
P.aeruginosa + S.aureus	10
P.aeruginosa + КОС	8
НГОП + Staphylococcus spp.	4
P.aeruginosa + Proteus spp.	4
Staphylococcus spp.+ Streptococcus spp.	3
P.aeruginosa + S.aureus + Proteus spp.	3
энтерококк или стрептококк + Staphylococcus spp.	3
представитель семейства Enterobacteriaceae + E.cloacae + S.aureus	3
P.mirabilis + Serratia marcescens	1
E.coli + S.aureus + S.pyogenes	1
P.vulgaris + S.aureus + S.hominis	1
P.vulgaris + P.aeruginosa + S.epidermidis	1
E.coli + S.aureus + P.vulgaris	1
E.coli + S.simulans + P.aeruginosa	1
Aeromomas sobria + S.lentus	1
E.cloacae + P.aeruginosa	1
Всего	90

Наиболее распространено у данной категории больных было сочетание стафилококка с представителем энтеробактерий (48,9%).

По данным наших исследований, инфекция при синдроме диабетической стопы характеризовалась значительным многообразием экзогенных возбудителей, из которых с высокой частотой встречались представители энтеробактерий и других грамотрицательных

Штаммы очень многих видов энтеробактерии были в 81% случаев резистентны к амоксициллину, который в макроорганизме метаболизируется до ампициллина, а к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой в 67% случаев. Внутри семейства энтеробактерий наблюдаются различия в спектре чувствительности к антибиотикам различных родов и видов. Представители рода *Proteus* более

чувствительны к ципрофлоксацину - 88%; азтреонаму - 84%; цефтазидиму - 81% штаммов; в 80% случаев к офлоксацину. Наблюдались существенные различия в спектре чувствительности индолпозитивных *(P. vulgaris)* и индолнегативных *(P. mirabilis)* штаммов протея к β-лактамным антибиотикам. Так, индолположительные штаммы были в 100% случаев резистентны к амоксициллину и его комбинации с клавулановой кислотой, в то время как только 27% индолотрицательных штаммов протея показали резистентность *in vitro.* Более низкую резистентность индолположительные, по сравнению с индолотрицательными штаммами показали для других антибиотиков соответственно: цефотаксим (31% и 9%), цефтазидим (29% и 9%), имипенем (43% и 9%), азтреонам (23% и 9%). Для аминогликозидов и фторхинолонов эти различия были не существенны. Все выделенные штаммы клебсиелл были в 100% случаев чувствительны к имипенему и ципрофлоксацину, в 92% - к амикацину и ко-тримоксазолу, в 91% - к офлоксацину, в 83% -к нетилмицину, в 82% - к комбинации тикарциллин + клавулановая кислота и азтреонаму. Штаммы рода *Enterobacter* были очень высоко чувствительны (100%) к имипенему, амикацину, офлоксацину, ципрофлоксацину, ко-тримоксазолу. Несколько менее чувствительны (83% штаммов) к цефотаксиму, гентамицину, нетилмицину.

Псевдомонады проявляли очень высокую резистентность к антимикробным препаратам: только 60% штаммов была чувствительна к имипенему, 53% к амикацину. Чувствительность к другим препаратам, включая антипсевдомонадные пенициллины, была еще более низкой.

На основании полученных нами данных о спектре выделенной от больных чувствительности микрофлоры и клинической апробации разработана схема эмпирической терапии, которая представлена в таблице 2.

Таблица 2

Схема эмпирической терапии гнойно-некротических поражений мягких тканей и гангрены нижних конечностей у больных сахарным диабетом

Микроорганизмы	Препараты 1 ряда	Препараты 2 ряда
Staphylococcus spp.	ванкомицин цефалоспорины 1 поколения (цефазолин, цефалотин); цефотаксим;	фторхинолоны; карбапенемы
Энтеробактерии	цефотаксим	фторхинолоны; азтреонам; карбапенемы
Псевдомонады	амикацин	ципрофлоксацин; азтреонам; карбапенемы
Стрептококки	ампициллин; цефалотин	ванкомицин; цефуроксим; пенициллин
Смешанная флора: энтеробактерии в ассоциации со стафилококками	фторхинолон + цефалоспорин 1 поколения (цефазолин, цефалотин)	цефотаксим или ванкомицин + азтреонам; карбапенемы
Состав микрофлоры не известен	амикацин + цефалоспорин 1 поколения (цефазолин, цефалотин)	фторхинолон + цефазолин или цефалотин; цефотаксим или ванкомицин + азтреонам; карбапенемы
Имеются клинические признаки анаэробной инфекции	амикацин + цефалоспорин 1 поколения (цефазолин, цефалотин) + метронидазол	фторхинолон + цефалоспорин 1 поколения (цефазолин, цефалотин) + метронидазол

Заключение

По данным наших исследований, инфекция при синдроме диабетической стопы характеризуется значительным многообразием экзогенных возбудителей, из которых с высокой частотой встречаются представители энтеробактерий и других грамотрицательных микроорганизмов (52,02%), которые могут выступать в качестве основных возбудителей или в ассоциации.

При помощи разработанной нами тест-системы «ИД–ЭНТ» определена современная этиологическая структура энтеробактерий и других грамотрицательных микроорганизмов. В то же время, с использованием разработанной нами тест-системы «АБ-ГРАМ(-)» определен спектр их резистентности к антибиотикам, наиболее часто использующимся в лечебных учреждениях Республики Беларусь. Знание современной этиологической структуры при синдроме диабетической стопы и спектра резистентности к атибиотикам позволило создать протокол эмпирической терапии гнойно-некротических поражений мягких тканей и гангрены нижних конечностей у больных сахарным диабетом для УЗ «Витебская областная клиническая больница».

Литература

1. Газетов, Б.М. Хирургические заболевания у больных сахарным диабетом / Б.М. Газетов, А.П. Калинин. – М.: Медицина, 1991. – 255 с.
2. Методы идентификации бактерий: учеб. пособ. / И.Н. Блохина [и др.]; под ред. И.Н. Блохиной. – Горький: Изд-во Горьков. гос. ун-та им. Н.И. Лобачевского. – 1986. – 76 с.
3. Микробиологическая диагностика заболеваний, вызываемых энтеробактериями. Инструкция по применению: утв. Главным государственным санитарным врачом Респ. Беларусь 8.05.2009. – Минск: ГУ «Респ. центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», 2009. – 94 с.
4. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: Приказ министерства здравоохранения СССР, № 535. – М., 1985. – 126с.
5. Особенности антибактериальной терапии в комплексном лечении гнойно-некротических поражений мягких тканей и гангрены нижних конечностей у больных сахарным диабетом / В.П. Булавкин [и др.] // Иммунология аллергология и инфектология. – 1999. - №1. – С.114-119.
6. Покровский, В.И. Медицинская микробиология / В.И. Покровский, О.К. Поздеев. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 1200 с.
7. Руководство по инфекционным болезням / под ред. В.И.Покровского, К.М.Лобана. – М.: Медицина, 1996. – 464 с.
8. Тест-система «АБ – ГРАМ(-)» для оценки чувствительности грамотрицательных бактерий к антибиотикам / А.Н. Косинец [и др.] // Новости хирургии. – 2007. – Т. 15, № 3. – С. 57–64.
9. Хирургическое лечение больных с гнойными осложнениями диабетической стопы / В.П. Булавкин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 1998. – №2. – С.46-47.
10. Шилин, В.Е. Автоматизированный комплекс для идентификации энтеробактерий / В.Е. Шилин // Вестн. ВГМУ. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 154–161.
11. Manual of Clinical Microbiology. – Fifth Edition / Ed. in Chief A. Balows. – Washington, D.C., 1991. – 1318 p.
12. Report of a Who Study Group Diabetes Mellitus. – Geneva, 1994.
13. The St. Vincent Declaration Newsletter. – 1995. Jes 7. – P. – 309 – 323.

Поступила 28.11.2011 г.
Принята в печать 02.12.2011 г.

© АНТОНЫШЕВА О.В., КОЗЛОВСКИЙ В.И., 2011

КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

АНТОНЫШЕВА О.В., КОЗЛОВСКИЙ В.И.

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

Резюме. Обследовано 102 больных артериальной гипертензией II степени. Определено, что у больных АГ II степени во время гипертонического криза объем оперативной памяти и концентрация внимания снижены и достоверно отличаются от здоровых. После купирования гипертонического криза показатели оперативной памяти и концентрации внимания улучшаются, но остаются достоверно ниже, чем у здоровых людей. У больных АГ II степени при наличии когнитивных нарушений в течение 3,7±0,7 года отмечается достоверное повышение числа случаев нестабильной стенокардии, госпитализаций и общее число событий.

Ключевые слова: *когнитивные нарушения, артериальная гипертензия.*

Abstract. We examined 102 patients with the 2nd degree of arterial hypertension. It was determined that in patients with the 2nd degree of arterial hypertension during the hypertensive crisis the volume of operational memory and the concentration of attention are reduced and reliably differ from those in healthy controls. After the arresting of the hypertensive crisis the indices of operational memory and concentration of attention improve, but remain reliably lower than those in healthy people. In patients with the 2nd degree of arterial hypertension in the presence of cognitive disturbances during 3,7±0,7 years a significant increase in the incidence of cases of unstable angina pectoris, hospitalizations, and the total number of events is observed.

При помощи когнитивных функций осуществляется процесс познания мира и взаимодействия с ним. К когнитивным функциям относятся память, речь, интеллект, гнозис (восприятие информации), праксис (двигательные навыки) и внимание.

Наличие когнитивных расстройств может приводить к снижению продолжительности жизни и ухудшению ее качества [1, 2, 3]. Доказано, что с возрастом когнитивные способности несколько уменьшаются, причем ухудшение начинается с 30-35-летнего возраста, наиболее значительные изменения происходят между 45 и 60 годами.

Возрастную когнитивную дисфункцию следует отличать от синдрома умеренных когнитивных расстройств (УКР). Под этим термином понимают нарушение памяти и других высших мозговых функций, которые выходят за рамки возрастной нормы, но не приводят к социальной дезадаптации. Согласно рекомендации МКБ-10, диагноз УКР может

Адрес для корреспонденции: *210026, г.Витебск, ул.Кутузова, д.21, кв. 1. Тел. моб.: +375 (29) 136-49-19 – Антонышева О.В.*

быть выставлен при снижении памяти, внимания и способности к обучению, жалоб пациента на повышенную утомляемость при выполнении умственной работы; отсутствие признаков деменции. У части больных выявляются незначительные нарушения одной или нескольких когнитивных функций, не соответствующие общепринятым диагностическим критериям синдрома УКР. Для этих нарушений используется термин «легкие когнитивные расстройства». Когнитивные расстройства делятся на легкие, умеренные и тяжелые (деменция).

Легкие когнитивные расстройства незначительно отклоняются от возрастной нормы, не обращают на себя внимания окружающих, не вызывают затруднений в повседневной жизни.

Умеренные когнитивные расстройства выходят за пределы возрастной нормы, обращают на себя внимание окружающих, отражаются в жалобах, не приводят к социальной дезадаптации.

При тяжелых когнитивных расстройствах (или деменции) наблюдаются существенные затруднения в повседневной жизни, частичная или полная утрата независимости и самостоятельности, эмоциональная лабильность, раздражительность, апатия, асоциальное поведение.

Когнитивные расстройства встречаются довольно часто. Легкие и умеренные когнитивные расстройства отмечаются у 11-18% пожилых людей. В большинстве случаев эти нарушения прогрессируют, и у 15% пациентов с синдромом умеренных когнитивных расстройств в течение года развивается деменция [4]. В мире официально зарегистрировано более 21 млн человек с диагнозом «деменция».

Этиология когнитивных расстройств разнообразна. Они возникают в связи с нейродегенеративными заболеваниями, сосудистыми заболеваниями мозга (последствия инсульта, хроническая церебральная ишемия), нарушениями метаболизма, нейроинфекцией, черепно-мозговыми травмами.

Одной из основных причин когнитивных расстройств является артериальная гипертензия (АГ). Увеличение на 10 мм рт.ст. систолического или диастолического артериального давления приводит к увеличению риска развития сосудистой деменции на 40% [5, 6].

У людей, длительно страдающих артериальной гипертензией, когнитивные нарушения и деменция развиваются чаще, чем у лиц с нормальным артериальным давлением. Если пациент с артериальной гипретнезией переносит инсульт, вероятность развития у него деменции в течение года составляет 20-30%.

Высокая распространенность артериальной гипертензии, неадекватное ее лечение, распространенность других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, высокая частота острых нарушений мозгового кровообращения способствуют развитию хронических форм нарушений мозгового кровообращения. Морфологические изменения в сосудах при АГ имеют характер адаптивных (гипертрофия мышечной оболочки сосуда, гиперэластоз), деструктивных (геморрагии в стенке артерии с некрозом клеточных элементов, первичный некроз миоцитов) и репаративных (формирование новых сосудов в условиях ишемии). Эти изменения полиморфны и зависят от особенностей течения заболевания. Изменения сосудов приводят к острым и хроническим нарушениям мозгового кровообращения [7,8]. Изменения церебральных сосудов при АГ сопровождаются снижением перфузии сначала в лобных и теменных зонах мозга, а позже – в височных. В глубоких отделах мозга (белое вещество) также выявляется гипоперфузия. Таким образом, АГ способствует снижению мозгового кровотока.

Специфичным для АГ является поражение белого вещества головного мозга, обозначаемое термином «гипертоническая лейкоэнцефалопатия» - лейкоареоз, который характеризуется диффузными изменениями, развивающимися на фоне длительной хронической гипоксии этой области мозга [9]. Ведущую роль в развитии лейкоареоза играют гипертонические кризы, высокое артериальное давление в ночные часы, повышенная вариабельность артериального давления, эпизоды ортостатической гипотензии, возраст старше 60 лет.

Лейкоареоз диагностируют методом компьютерной томографии по снижению плотности белого вещества или методом магнито-резонансной томографии (по повышению интенсивности сигналов). Лейкоареоз тесно коррелирует с тяжестью и длительностью АГ, но может появляться уже на ранних стадиях АГ. Лейкоареоз длительное время протекает бессимптомно, при неконтролируемой АГ прогрессирует и развивается феномен корково-подкоркового разобщения, нарушаются интеллектуально-мнестические и другие когнитивные функции, приводя к сосудистой деменции [9].

Другим видом поражения вещества головного мозга при АГ является малый глубинный (лакунарный) инфаркт, обусловленный поражением интрацеребральных артерий. Он локализуется в базальных ядрах, внутренней капсуле, мозжечке или белом веществе полушарий, может сочетаться с лейкоареозом. Лакунарный инфаркт в зависимости от размеров и локализации может протекать бессимптомно, развиваясь в функционально немых зонах, или в виде ТИА или инсульта. При тяжелой АГ и кризовом течении количество лакунарных инфарктов увеличивается, уменьшается объем периваскулярного белого вещества, расширяется желудочковая система и формируется наиболее тяжелая форма ГЭ, лежащая в основе деменции.

Прогрессирующее нарастание когнитивных расстройств у пациентов с АГ приводит к снижению профессиональных навыков, способности к самообслуживанию, а в последующем – к полной социальной дезадаптации.

Отсутствие адекватной антигипертензивной терапии является установленным фактором риска развития более значительных когнитивных нарушений и деменции при АГ [10].

Довольно часто клинические проявления АГ возникают только на стадии формирования энцефалопатии с достаточно определенными когнитивными расстройствами. Своевременная диагностика, профилактика и лечение легких и умеренных когнитивных нарушений могут уменьшить риск деменции.

Для выявления когнитивных расстройств используют шкалу Векслера, тест слуховой памяти Рея, тест избирательного запоминания Бушке, краткую шкалу оценки психического статуса, тест рисования часов, метод 10 слов по А. Лурия, шкалу деменции Маттиса, латеральные и семантические категориальные ассоциации, тест повторения цифр в прямом и обратном порядке, методику обратного счета, методику определения кратковременной памяти, таблицы Шульте и др [3]. Однако многие из названных методик трудоемки и требуют специального обучения. До настоящего времени нет достаточно ясных и простых рекомендаций по диагностике когнитивных расстройств у больных АГ, доступных практическому здравоохранению (участковому врачу, лечащему большинство больных АГ). Также не определено, влияют ли когнитивные расстройства на развитие неблагоприятных событий у больных с АГ.

Цель – выявить динамику когнитивных расстройств у больных АГ II степени во время гипертонического криза и оценить частоту неблагоприятных событий у больных АГ II степени при наличии когнитивных расстройств.

Методы

Обследовано 102 больных артериальной гипертензией II степени (по классификации ВОЗ, 1999), находившихся в стационаре по поводу гипертонического криза. Диагноз АГ устанавливался на основании клинического обследования больных и исключения симптоматических артериальных гипертензий.

Средний возраст составил 54,6±7,8 года. Мужчин было 49 (48%), женщин - 53 (52%). Продолжительность артериальной гипертензии составила 10,5±9,2 лет. У 7 человек отмечалась язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки вне обострения, у 2 человек – ХОБЛ вне обострения, у 8 - хронический пиелонефрит вне обострения, у 20 пациентов - стабильная стенокардия напряжения I-II функционального класса, у 11 – сахарный диабет 2 типа, у 40 человек зарегистрирована хроническая сердечная недостаточность I-II функционального класса.

Критериями исключения были: сердечная недостаточность III – IV функционально-

го класса, постоянная форма фибрилляции предсердий, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, симптоматические артериальные гипертензии, острые инфекционные заболевания.

В качестве антигипертензивного лечения использовались следующие препараты: эналаприл 10-40 мг/сут или лизиноприл 5-20 мг/сут, метопролол 50-100 мг/сут, гипотиазид 25-100 мг/сут, амлодипин 5-10 мг/сут. Монотерапия была назначена 35 пациентам с АГ (эналаприл – 18 пациентов, лизиноприл - 4, метопролол 12, амлодипин -1), комбинация из 2-х препаратов – 40 пациентам (метопролол + эналаприл – 5 пациентов, метопролол + лизиноприл - 2, метопролол + гипотиазид – 13, гипотиазид + эналаприл – 17, гипотиазид + лизиноприл - 3), комбинация из 3-х препаратов – 27 пациентам (метопролол + эналаприл + гипотиазид – 21 пациент, метопролол + лизиноприл + гипотиазид - 2, метопролол + амлодипин + гипотиазид – 2, лизиноприл + амлодипин + гипотиазид – 1, эналаприл + амлодипин + гипотиазид – 1).

В качестве контрольной группы обследован 31 человек. При клиническом обследовании, по данным ЭКГ, рентгеноскопии грудной клетки, ультразвуковом обследовании патологии сердечно-сосудистой системы не обнаружено. Средний возраст составил 52±8,2 года. Мужчин было 11 (35%), женщин – 20 (65%). По половому и возрастному составу достоверных отличий не было. У 4 человек был хронический гастрит, у 1 – язвенная болезнь 12-перстной кишки вне обострения, остеохондроз позвоночника – у 9 человек.

Кратковременную (оперативную) память оценивали по количеству правильно воспроизведенных чисел.

Методика «Таблицы Шульте» использовалась для определения концентрации и устойчивости внимания и динамики работоспособности.

Для исследования концентрации внимания использовали методику обратного счета [13].

Пациенты обследовались на 1-2 день поступления в стационар и на 7-10 день.

Оценку отдаленных результатов проводили путем анализа количества инфарктов миокарда, инсультов, нестабильной стенокардии, нарушений ритма, гипертонических кризов, летальных исходов. Оценено количество вызовов скорой помощи, госпитализаций и дневных стационаров. Средний срок наблюдения составил 3,7±0,7 года.

Результаты обработаны с помощью пакета статистических программ «Statistica 6.0». Использовали непараметрические методы статистики (корреляционный анализ по Спирмену, таблицы сопряженности).

Результаты и обсуждение

В контрольной группе среднее значение систолического артериального давления было 116±5,7 мм рт. ст., диастолического артериального давления – 75,6±5,2 мм рт. ст. Объем оперативной памяти составил 5,1±1,1 единиц. При оценке концентрации внимания по методике обратного счета число ошибок было 0,8±0,8. Время выполнения теста «Таблицы Шульте» в среднем составило 36,2±4,3 с. Данные тестов достоверно отличались от данных тестов у пациентов с АГ ($p<0,05$).

В начале обследования у больных АГ среднее значение систолического артериального давления было 166,4±31 мм рт. ст., диастолического артериального давления - 97,7±14,3 мм рт. ст. За время лечения уровень систолического артериального давления снизился до 125,8 ± 8,2 мм рт. ст., диастолического – до 80,2±3,4 мм рт. ст.

На периодические головные боли жаловались 58 пациентов, 40 пациентов отмечали головокружение, 4 – шум в голове, 15 – боли в сердце. Проведенное лечение сопровождалось улучшением самочувствия, уменьшением головных болей, болей в области сердца.

Объем оперативной памяти у больных АГ до лечения в среднем составил 3,8±1,4 единиц. Низкий уровень был у 88 (86%) пациентов, средний уровень – у 13 (13%) пациентов, высокий – у 1 (1%).

После купирования криза объем оперативной памяти увеличился и составил 4,15±1,3 единицы ($p<0,05$).

При оценке концентрации внимания по методике обратного счета число ошибок у

больных АГ до лечения было 2,3±1.4. Задание выполняли без ошибок 29 (28%) пациентов, у 45 (44%) пациентов выявлено нерезкое нарушение концентрации внимания, у 28 (27,5%) пациентов – умеренное нарушение. Перед выпиской из стационара наблюдалось уменьшение числа ошибок до 1,28±1,3, что отличается от исходных данных ($p<0,05$).

При оценке устойчивости внимания по методике «Таблицы Шульте» обнаружено, что больные АГ до лечения выполняли тест в среднем за 47,2±9,4 секунд. После проведенной терапии время выполнения теста уменьшилось и составило 44,6±8,3 секунды ($p<0,05$) (табл. 1).

ний когнитивных функций. Для этого выделены подгруппы. В 1-ю подгруппу были включены пациенты без когнитивных нарушений (n=26), во 2-ю подгруппу – пациенты с когнитивными нарушениями (n=71). Во второй подгруппе отмечалось увеличение случаев нестабильной стенокардии, госпитализаций и общее число событий (табл. 2).

Полученные данные указывают на снижение когнитивных функций у больных АГ, что более выражено во время гипертонического криза. Наличие умеренных когнитивных нарушений ассоциировано с достоверным увеличением частоты общего числа неблагоприятных событий, госпитализаций и неста-

Таблица 1

Показатели когнитивных функций у здоровых и изменение когнитивных функций у больных АГ в процессе гипотензивной терапии

Название теста	Контрольная группа	Пациенты с АГ при поступлении	Пациенты с АГ перед выпиской
Объем оперативной памяти (количество цифр)	5,1 ± 1,1	3,8 ±1,4*	4,1 ± 1,3**
Методика обратного счета (число ошибок)	0,8 ± 0,8	2,3 ± 1.4*	1,2 ± 1,3
Таблицы Шульте (время, сек)	36,2 ± 4,3	47,2 ± 9,4*	44,6 ± 8,3**

Примечание: * - $p<0,05$ достоверные отличия между контрольной группой и пациентами с АГ при поступлении; ** - $p<0,05$ достоверные отличия между контрольной группой и пациентами с АГ перед выпиской.

Отдаленные результаты оценены у 97 пациентов с артериальной гипертензией. В течение 3,7±0,7 года зарегистрировано 4 инсульта, 7 инфарктов миокарда, 47 случаев нестабильной стенокардии, 42 случая нарушения ритма, 87 гипертонических кризов, 3 летальных исхода от заболеваний сердечно-сосудистой системы, 172 вызова скорой помощи, 147 госпитализаций, 24 случая лечения в дневном стационаре. Всего зафиксировано 536 событий.

Оценили частоту неблагоприятных событий при различной выраженности нарушебильных стенокардий. Адекватное лечение гипертензии может оказать профилактическое воздействие на развитие когнитивных нарушений, замедлить их прогрессирование, снизить количество неблагоприятных событий у больных АГ.

Заключение

1. У больных АГ II степени во время гипертонического криза объем оперативной памяти и концентрация внимания снижены и достоверно отличаются от здоровых ($p<0,05$).

Таблица 2

Отдаленные результаты у пациентов с АГ при различной выраженности когнитивных нарушений

Отдаленные результаты	1-я подгруппа (n =26)	2-я подгруппа (n = 71)
Инсульты	0	4
Инфаркты	1	6
Нестабильная стенокардия	3	44*
Нарушения ритма	5	37
Летальные исходы	0	3
Гипертонические кризы	22	65
Вызова скорой помощи	30	142
Госпитализации	16	131*
Дневные стационары	10	14
Общее число событий	87	449*

Примечание: * - $p<0,05$ достоверные отличия между подгруппами.

2. После купирования гипертонического криза показатели оперативной памяти и концентрации внимания достоверно улучшаются ($p<0,05$), но остаются достоверно ниже, чем у здоровых людей ($p<0,05$).

3. У больных АГ II степени при наличии когнитивных нарушений в течение 3,7±0,7 года отмечается достоверное повышение числа случаев нестабильной стенокардии, госпитализаций и общее число событий.

Литература

1. Гуревич, М.А. Артериальная гипертензия, когнитивные расстройства и мозговой инсульт: особенности терапии / М.А. Гуревич // Фарматека. – 2006. – № 8. – С. 43-47.
2. Парфенов, В.А. Лечение когнитивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией / В.А. Парфенов, Ю.А. Старчина // Фарматека. – 2006. – № 5. – С. 88-92.
3. Захаров, В.В. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: метод. пособие для врачей / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно. – М., 2005. – 71 с.
4. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features.Clinical characteristitics and outcome / G. B. Frisoni [et al.] // J. Neurol. – 2002. – N 249. – P. 1423-1432.
5. de Leeuw, F.E. Vascular dementia / F.E. de Leeuw, J van Gijn // Practical Neuro. – 2003. – N 3. – P. 86-91.
6. Хронические расстройства мозгового кровообращения / П. Р. Камчатнов [и др.] // Рос. мед. журн. – 2008. – №5. – С. 44-48.
7. Ощепкова, Е.В. Гипертоническая энцефалопатия: проблема терапевта (кардиолога) или невролога? / Е.В. Ощепкова // Тер. архив. – 2009. – № 1. – С. 79-83.
8. Суслина, З. А. Артериальная гипертония, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение: монография / З.А. Суслина, Л.А. Гераскина, А.В. Фонякина. – М., 2006. – 200 с.
9. Поражение белого вещества головного мозга (лейкоареоз): частота, факторы риска, патогенез, клиническая значимость / В. И. Шмырев [и др.] // Неврол. журн. – 2000. – № 5. – С. 47-54.
10. Дамулин, И.В. Когнитивные расстройства при церебральной патологии / И.В. Дамулин // Журн. неврологии и психиатрии. – 2009. – № 1. – С. 70-75.

Поступила 11.11.2011 г.
Принята в печать 02.12.2011 г.

© СИРОТКО О.В., ЛИТВЯКОВ А.М., 2011

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ЭРОЗИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ СУСТАВОВ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

СИРОТКО О.В., ЛИТВЯКОВ А.М.

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

Резюме. Проведено мультиплоскостное динамическое ультразвуковое обследование 594 суставов кистей: 69 пациентов с ревматоидным артритом (РА) и 30 человек контрольной группы. В результате анализа полученных данных выявлено присутствие трех видов эрозий при РА: пролиферативно-обусловленные (99%), сочетанные пролиферативно-воспалительные (96%) и воспалительно-деструктивные (89,6%). Из этого следует, что РА – это заболевание, в котором имеется сочетание пролиферации и деструкции с воспалительным характером.

Ключевые слова*: ревматоидный артрит, очаговый паннус, патологическая васкуляризация, эрозия.*

Abstract. Multiplane dynamic ultrasonic investigation of 594 joints of the hands: 69 patients with rheumatoid arthritis (RA) and 30 persons of the control group was conducted. As a result of the analysis of the obtained data three kinds of erosions were revealed in RA: proliferatively caused (99 %), simultaneous proliferative-inflammatory (96 %) and inflammatory-destructive (89,6 %). It follows that RA is a disease in which there is a combination of proliferation and inflammatory character destruction.

Среди населения трудоспособного возраста в структуре болезней костно-мышечной системы одно из первых мест занимает ревматоидный артрит (РА), который вследствие выраженной склонности к хронизации и быстрому прогрессированию патологического процесса является постоянным источником инвалидизации населения [1].

Ревматоидный артрит (РА) является системным аутоиммунным заболеванием, субстратная патология при котором обусловлена аномальной синовиальной гиперплазией, локальной инфильтрацией воспалительными клеточными элементами с последующей деградацией синовиальной оболочки и деструкцией хряща в воспаленном суставе [2, 3]. Гиперпластические изменения охватывают макрофаго-подобные и фибробласт-подобные синовиальные клетки. Фибробласт-подобные синовиоциты демонстрируют пред-неопластические характеристики с инвазивными тенденциями и экспрессией прото-онкогенов [4]. Появление трансформировавшихся синовиоцитов связывалось с феноменом встревоженного «онкогенного пути» [5]. Высказывалось

Адрес для корреспонденции: *210023, г.Витебск, ул.Смоленская д.13, корп.4, кв.61. Тел.моб.: +375 (29) 607-27-85, e-mail: olgasirotko@rambler.ru – Сиротко О.В.*

мнение, что РА представляет собой «рак сустава», основанное на морфофунциональном сходстве РА с некоторыми лимфомами, для которых также характерны наблюдаемые в ревматоидном синовии локальная гиперплазия и ангиогенез [6]. В поздних стадиях развития заболевания синовиальная пролиферация способна ослабевать и паннус замещается соединительной тканью [7].

С одной стороны, избыточность апоптоза суставных клеточных элементов, а с другой, недостаточная эффективность механизмов индукции апоптоза, формирующих паннус синовиоцитов, является одним из фундаментальных факторов в патогенезе РА [8]. Пролиферирующие синовиоциты при РА характеризуется уникальной резистентностью к Fas (CD95)–Fas ligand (CD178) опосредованному апоптозу [9]. Компенсаторно избыточная секреция проапоптозных молекул инфильтрирующими пораженный сустав мононуклеарами, в первую очередь фактором некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), формирует жесткую проапоптозную среду в тканевых структурах сустава. В этих обстоятельствах при РА имеет место интенсивный апоптоз нормальных, не связанных с паннусом, суставных хондроцитов и синовиоцитов [10], нарастающий при увеличении длительности заболевания [11]. В таких условиях выживают клетки или способные экспрессировать непроницаемый для индуцирующих апоптоз молекул матрикс (остеобласты), или обладающие заблокированными рецепторами, проводящими проапоптозные стимулы. Проапоптозный селективный прессинг устраняет незащищенные клеточные элементы синовальной оболочки и суставного хряща, которые замещаются костной тканью. В этих условиях пролиферирующие фибробласт-подобные синовиоциты составляющие инвазирующий суставные и околосуставные ткани паннус, демонстрируют драматическую нечувствительность к проапоптозной Fas–Fasl стимуляции опосредованной в том числе ФНО-альфа [12] И инвазирующий опухолеподобный паннус, и мощная экспрессия проапоптозных и разрушающих хрящевой и костный матрикс стимулов способны вызвать эрозирующее повреждение околосуставной кости. Разграничение этих двух видов эрозий имеет принципиальное значение, так как противовоспалительная терапия не способна подавить эрозирование, обусловленное экспансией паннуса [13], тогда как цитостатическая терапия метотрексатом, подавляя пролиферацию синовиоцитов, ведет к регуляторному снижению экспрессии проапоптозных цитокинов, что уменьшает эрозивное повреждение кости, и обусловленное паннусом, и вызванное воспалением.

Целью данной работы явилось выяснение особенностей эрозивных поражений суставов при РА как связанных с инвазирующей экспансией паннуса, так и индуцированных локальным воспалением используя технику ультразвуковой визуализации, на основании полученных результатов разработать критерии ранней и дифференциальной диагностики суставных поражений при РА.

Методы

В ходе нашей работы было обследовано 99 человек. Среди них 69 пациентов с РА, которые находились на лечении в ревматологическом отделении УЗ «Витебская областная клиническая больница» и 30 человек из контрольной группы (КГ), сопоставимые по полу и возрасту.

Все пациенты проходили стандартное комплексное клиническое обследование согласно протоколам МЗ РБ, которое включало: общий анализ крови (определение уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ и лейкоцитарной формулы), мочи, анализ основных биохимических показателей крови и Rtg-графию суставов. У 30 пациентов был проведен анализ на выявление антител к циклическому цитруллиновому пептиду. Для расчета чувствительности, специфичности и доли истинных результатов УЗИ и Rtg-графии в диагностике наличия эрозивного поражения 3 пациентам с РА была выполнена магнитно-резонансная томография суставов кистей.

В группе пациентов с РА большинство составляли женщины - 57 человек (80,3%), мужчин было 14 человек (19,7%). Медиана

возраста пациентов с РА к началу исследования составила 39 лет (34-46), что в целом соответствует общей тенденции при РА (Каратеев Д.Е., 2003).

Медиана длительности течения РА составила 4 года (1,75-10). Диагноз РА устанавливался в соответствии с модифицированными критериями ACR 1987г. Среди пациентов с РА было 17 (24%) пациентов с ранним ревматоидным артритом (рРА): 12 (70,6%) женщин и 5 (29,4%) мужчин. Медиана возраста пациентов с рРА составила 36 лет (29,5-44,7), а медиана длительности течения - 1 год (0,5-1 год).

Серопозитивный вариант РА по ревмофактору выявлен у 45 пациентов (65,2%), серонегативный – у 24 пациентов (34,8%), активность воспалительного процесса I степени была у 19 (27,5%), II – у 36 (52,2%), III – у 14 (20,3%) пациентов. У 27 (90%) пациентов с РА были выявлены антитела к циклическому цитруллиновому пептиду. I степень функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата имели 24 (34,8%), II – 43 (62,3%), III – 2 (2,9%) пациента. Все 69 (100%) пациентов с РА были трудоспособного возраста. Среди них 6 (8,7%) пациентов имели группу инвалидности. Результаты Rtg-графии суставов приведены ниже (табл. 1).

Лечение проводили в соответствии со стандартным протоколом МЗ РБ. Метотрексат получали 37 (52,1%) человек в дозе от 7,5 до 15 мг в неделю. Все пациенты систематически принимали нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) в обычных дозировках.

Сопутствующие заболевания: у всех 69 (100%) пациентов было выявлено атеросклеротическое поражение сонных артерий, у 17,4% пациентов – НПВС-гастропатия, у 15,9% пациентов - артериальная гипертензия и у 4,4% – язва желудка.

Контрольной группой послужили отобранные рандомизированным методом пациенты, проходившие медицинский осмотр на базе Клиники ВГМУ, у которых в анамнезе и клинически на момент осмотра отсутствовали симптомы заболевания суставов. Среди них 15 мужчин (50%) и 15 женщин (50%). Медиана возраста в КГ составила 38,5 лет (33-48).

В группе контроля сопутствующая патология имела место у 24 (80%) пациентов. Заболевания эндокринной системы обнаруживались у 9 (30%) пациентов, заболевания желудочно-кишечного тракта - у 6 (20%), заболевания сердечнососудистой системы - у 5 (16,7%), заболевания нервной системы - у 4 (13,3%).

При Rtg-графии суставов у пациентов КГ патология суставов не обнаружена.

Всем пациентам проводилось мультиплоскостное динамическое исследование суставов ультразвуковым аппаратом экспертного класса «Voluson 730 GE-Expert» (GE Medical Systems, Wisconsin, U.S.A.), оборудованным линейным преобразователем с частотой 12 мГц в В-режиме, в цветовом режиме (цветовой доплер) с частотой 9.0 мГц. Исследование включало тыльную, ладонную и боковую поверхности лучезапястных и II, V пястно-фаланговых суставов с перемещением датчика вдоль и поперек интересующей области для лучшей визуализации анатомических структур.

Обработка цифровых данных проводилась на современном персональном компьютере с использованием статистических паке-

Таблица 1

Результаты Rtg-графии суставов пациентов РА

Стадии артрита по Штейнброкеру	Пациенты с РА абс, (%)
Нет изменений	-
I стадия	8 (11,6%)
II стадия	21 (30,4%)
III стадия	26 (37,7%)
IV стадия	14 (20,3%)

тов программы Microsolft Excel 7 и программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). Количественные статистические данные были представлены, как медиана (Me) и граница верхнего и нижнего квартилей (25-75%). Для качественных переменных определяли долю (%) от общего числа случаев. Применялись методы описательной статистики. При сравнении групп использовались непараметрические методы статистического анализа - U-критерий Манна-Уитни. Для всех видов анализа статистически достоверным считали значения вероятности, превышающей 95% ($p<0,05$).

Результаты и обсуждение

При проведении ультразвукового исследования 120 суставов 30 пациентов из КГ были получены следующие результаты: суставные поверхности костей визуализировались в виде гиперэхогенных структур с четким ровным контуром, однородной эхоструктуры; синовиальная оболочка не визуализировалась либо была однородной эхоструктуры, толщиной не более 2,9 мм; сухожилие определялось в виде гиперэхогенного тяжа, толщиной не более 1 мм.

Результаты УЗИ суставов у пациентов с РА приведены ниже (табл. 2).

При анализе результатов УЗИ 414 суставов у 69 пациентов с РА нами было выявлено присутствие трех видов эрозий: пролиферативно-обусловленные (эрозии паннуса), сочетанные пролиферативно-воспалительные эрозии и воспалительно-деструктивные (истинные эрозии воспаления), которые имеют принципиальные различия при ультразвуковой визуализации. В свою очередь воспалительно-деструктивные эрозии подразделялись на эрозии острого воспаления и эрозии хронического воспаления, которые также имели принципиальные различия при ультразвуковой визуализации.

Эрозии паннуса визуализировались как структурно неоднородный, умеренно гипоэхогенный костный дефект без гиперэхогенного контура со стороны разрушающейся кости (не имеют зоны остеосклероза) в сочетании с выраженным очаговым увеличением толщины синовиальной оболочки (очаговый паннус) над эрозией. В проекции эрозий паннуса измененный синовий имел признаки патологической васкуляризации (неоангиогенез) при использовании тканевого доплера. Этот факт указывал на то, что данные эрозии сформировались за счет очагового паннуса.

Сочетанные пролиферативно-воспалительные эрозии визуализировались как структурно неоднородный, нелинейный краевой дефект суставной поверхности кости с гиперэхогенным контуром под очаговым паннусом в сочетании с истончением/ отсутствием визуализации синовиального слоя над эрозией вне паннуса.

Эрозии острого воспаления характеризовались как нелинейный краевой дефект кортикального слоя суставной поверхности кости с гипоэхогенным контуром в виде разрушения субхондральной замыкательной пластины и участка губчатой кости эпифиза сустава, который был виден как при поперечном, так и при продольном сканировании сустава. Эрозии хронического воспаления отличались от эрозий острого воспаления гиперэхогенным контуром со стороны пораженной кости (имеют зону остеосклероза за счет формирования костного матрикса).

Также у пациентов с РА выявлялась гипоэхогенность, неоднородность, увеличение объема более 1,5 см сухожильно-связочного аппарата (теносиновит) и околосуставных мягких тканей (периартикулярный отек); присутствие расширенной гипо- или анэхогенной зоны в полости сустава (вторичный синовиит); периартикулярный выпот. В редких случаях при высокой активности воспалительного процесса был выявлен энтезит (утолщение и гипоэхогенность энтеза за счет воспаления) с формированием эрозии воспаления под ним с положительной «болевой пробой» под контролем УЗИ. В остальных случаях «болевая проба» была отрицательной.

Как видно из приведенных в таблице 4 данных, эрозии острого и хронического воспаления визуализировались в 45,6% и 89,6% суставов соответственно, а эрозии паннуса - в 99% суставов. В 96% случаев имели место сочетанные пролиферативно-воспалительные эрозии.

В ходе проведения УЗИ суставов при рРА регистрировались все те же ультразвуковые признаки поражения суставов, только в

Таблица 2

Результаты ультразвукового исследования суставов пациентов с РА

Признаки			Суставы пациентов с РА, (n=414)	
			Абсолютное число суставов, шт.	Относительное число суставов, %
Синовиальная оболочка	не изменена		-	-
	синовит		370	89,4
	гипоэхогенный валик		389	91,8
	нечеткая		189	45,7
	четкая		218	52,7
	очаговый паннус		400	96,6
Кортикальный слой суставной поверхности кости	не изменен		-	-
	неровный		408	98,5
	эрозии острого воспаления		189	45,6
	эрозии хронического воспаления		371	89,6
	эрозии от инвазивного роста паннуса		410	99,0
	сочетанные эрозии		397	96
Суставная щель	не изменена			
	сужение		373	90,0
	отсутствует		33	7,9
Сухожильно-связочный аппарат	сухожилие / связка	не изменено	81	19,6
		однородная структура	138	33,3
		неоднородная структура	177	42,8
		теносиновит	280	67,6
	энтез	не изменен	323	78
		утолщение	42	10,1
		гипоэхогенные участки	46	11,1
		гиперэхогенные участки (кальцинаты)	9	2,17
Кортикальный слой в местах фиксации энтеза	не изменен		371	89,6
	остеолиз (эрозия воспаления)		27	6,5
	остеит		4	0,96
Отек мягких тканей	периэнтезиальный		21	5,1
	периартикулярный		366	88,4
Выпот	периэнтезиальный		24	5,9
	периартикулярный		277	66,9

Примечание: n - число исследованных суставов, «-» - признак не выявлен.

другом процентном соотношении по отношению к пациентам с РА с длительностью артрита более 1 года (табл. 3).

При сравнении результатов УЗИ у пациентов с разной длительностью РА, эрозии острого воспаления визуализировались достоверно ($p<0,001$) чаще при рРА, чем при РА с длительностью более 1 года, а эрозии хронического воспаления визуализировались достоверно ($p<0,001$) чаще при РА с длительностью

Таблица 3

Результаты ультразвукового исследования суставов пациентов с РА с разной длительностью заболевания

Признаки			Суставы пациентов с РА, (n=414)	
			Ранний РА, (n=102), %	РА более 1 года (n=312), %
Синовиальная оболочка	не изменена		-	-
	синовит		100**	85,9
	гипоэхогенный валик		99**	89,4
	нечеткая		52,9***	43,2
	четкая		47	54,5
	очаговый паннус		98	96
Кортикальный слой суставной поверхности кости	не изменен		-	-
	неровный		100	100
	эрозии острого воспаления		63,7*	39,7
	эрозии хронического воспаления		78,4	93,3*
	эрозии от инвазивного роста паннуса		96	99***
	сочетанные эрозии		80	94*
Суставная щель	не изменена		-	-
	сужение		98**	89,1
	отсутствует		2	10,9**
Сухожильно-связочный аппарат	сухожилие/ связка	не изменено	18,6	19,9
		однородная структура	44,4*	25,8
		неоднородная структура	38,2	44,2
		теносиновит	76,5***	64,7
	энтез	не изменен	70,6	80,4***
		утолщение	12,7	9,3
		гипоэхогенные участки	16,6***	9,3
		гиперэхогенные участки (кальцинаты)	-	2,9***
Кортикальный слой в местах фиксации энтеза	не изменен		80,2	89,7**
	остеолиз (эрозия воспаления)		6,86	6,4
	остеит		0,98	0,6
Отек мягких тканей	периэнтезиальный		8,8***	3,8
	периартикулярный		89	88
Выпот	периэнтезиальный		10,7**	4,1
	периартикулярный		62,7	68,2

Примечание: n - число исследованных суставов; «-» - признак не выявлен; * - уровень p<0,001; ** - уровень p<0,01; *** - уровень p0,05.

более 1 года, чем при рРА. Эрозии от инвазивного роста очагового паннуса визуализировались достоверно (p<0,05) чаще при РА с длительностью более 1 года, чем при рРА. При РА с длительностью более 1 года сочетанные пролиферативно-воспалительные эрозии визуализировались достоверно (p<0,0001) чаще, чем при рРА.

При сравнении результатов УЗИ и Rtg-графии суставов пациентов с РА (табл. 4) было установлено, что УЗИ позволяет достоверно (p<0,0001) в большем числе суставов визуализировать наличие эрозивного поражения и позволяет выявить особенности этого поражения (вид эрозий).

Таблица 4

Сравнение результатов УЗИ и Rtg-графии суставов у пациентов с РА в выявлении эрозий

Признаки		Пациенты С РА		P
		Rtg-графия (n=414), %	УЗИ (n=414), %	
Кортикальный слой суставной поверхности кости	не изменен	-	-	p<0,0001
	неровный	22,0	98,5	
	эрозии острого воспаления	68,0	45,6	
	эрозии хронического воспаления		89,6	
	эрозии от инвазивного роста паннуса		99,0	
	сочетанные эрозии		96,0	

Примечание: n - число исследованных суставов; «-» - признак не выявлен; p - статистическая значимость различий между группами.

Используя метод четырехпольной таблицы Флетчера были вычислены чувствительность, специфичность и доля истинных результатов УЗИ и Rtg-графии относительно «золотого стандарта» (МРТ). Были получены следующие значения: чувствительность УЗИ составила 95,9%, а Rtg-графии - 53,3%; специфичность УЗИ - 93,7%, а Rtg-графии - 85,8%. Доля истинных результатов при УЗИ суставов составила 95,8%, а Rtg-графии – 90,5%.

Заключение

Полученные данные об особенностях эрозивного поражения суставов свидетельствуют о том, что в формировании костной деструкции при ревматоидном артрите принимает участие не только опухолеподобный (пролиферативный) процесс в виде инвазивного роста паннуса (фибробластоподобные синовиоциты, у которых заблокирован апоптоз) с неоангиогенезом и формированием эрозий паннуса (без гиперэхогенного контура), но и воспалительный процесс, при котором под действием избыточной секреции проапоптозных молекул, в первую очередь ФНО-альфа, направленных организмом на подавление роста паннуса, происходит формирование эрозий воспаления (с гиперэхогенным контуром за счет формирования костного матрикса). Кроме того, из анализа полученных данных следует, что при РА происходит сочетанное воздействие этих двух процессов с формированием сочетанных пролиферативно-воспалительных эрозий, которые представляют собой следующее сочетание ультразвуковых признаков: нелинейный краевой дефект с гиперэхогенным контуром, патологически измененную синовиальную оболочку – очаговый паннус над эрозией и истончение (либо отсутствие) синовия вне паннуса над эрозией. Применение в качестве базисной терапии цитостатиков (метотрексат, делагил, плаквенил), их эффективность в терапии РА подтверждает тот факт, что паннус при РА обладает опухолеподобным ростом [14, 15].

На основании полученных результатов выделены следующие основные ультразвуковые критерии эрозивного поражения суставов при РА:

— очаговый паннус (96,6%), который представляет собой участок патологически измененной синовиальной оболочки толщиной более 3 мм с опухолеподобным инвазивным ростом и патологической васкуляризацией при использовании тканевого доплера;

— эрозивное поражение суставов, которое может быть представлено в следующих вариантах:

1) структурно неоднородный, умеренно гипоэхогенный нелинейный краевой дефект суставной поверхности кости без гиперэхогенного контура под очаговым паннусом – пролиферативно-обусловленная эрозия (99% суставов);

2) структурно неоднородный, нелинейный краевой дефект суставной поверхности кости с гиперэхогенным контуром под очаговым паннусом – сочетанная пролиферативно-воспалительная эрозия (96% суставов);

3) нелинейный краевой дефект с гиперэхогенным контуром со стороны пораженной кости – воспалительно-деструктивная эрозия (89,6% суставов) вне паннуса;

— истончение / отсутствие синовиального слоя над эрозией вне паннуса.

Дополнительными УЗ-признаками поражения суставов у пациентов с РА являются: вторичный синовит (89,4%), отек периартикулярных мягких тканей (88,4%), теносиновит (67,6%), периартикулярный выпот (66,9%).

В результате сопоставления полученных результатов исследования у пациентов с РА и рРА нами установлено, что:

— Пролиферативно-обусловленные эрозии визуализировались достоверно ($p<0,05$) чаще при РА с длительностью более 1 года, чем при рРА;

— Воспалительно-деструктивные эрозии визуализировались достоверно ($p<0,001$) чаще при РА с длительностью более 1 года, чем при рРА;

— Сочетание пролиферативно-обусловленных и воспалительно-деструктивных эрозий визуализировалось достоверно ($p<0,0001$) чаще при РА с длительностью более 1 года, чем при рРА.

В результате сопоставления инструментальных методов исследования суставов установлено, что УЗИ достоверно более информативно ($p<0,001$) в диагностике наличия эрозивных поражений суставов, выявлении особенностей характера эрозивного поражения при РА по сравнению с Rtg-графией суставов (чувствительность и специфичность УЗИ составила 95,9% и 93,7%, а Rtg-графии – 53,3% и 85,8% соответственно, доля истинных результатов 95,8 и 90,5% соответственно.

Литература

1. Брундтланд, Г.Х. Речь на открытии заседания научной группы ВОЗ по ущербу при мышечно–скелетных заболеваниях (The Bone and Joint Decade 2000–2010, 13 January 2000, Geneva) / Г.Х. Брундтланд // Научно-практическая ревматология. – 2001. - №1.- С.5-7.
2. Harris, E.D. Jr. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy / E.D. Jr. Harris // N Engl J Med. – 1990. – Vol. 322. – P. 1277–1289;
3. Smith, M.D. Apoptosis in the rheumatoid arthritis synovial membrane: modulation by disease-modifying anti-rheumatic drug treatment / M.D. Smith [et al] // Rheumatology. - 2010. - Vol. 49. - No. 5. - P. 862-875
4. Firestein G.S. Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors? // Arthritis Rheum. - 1996. - Vol.39. - P. 1781–1790
5. Muller-Ladner, U. Oncogenes in rheumatoid arthritis / U. Muller-Ladner [et al] // Rheum Dis Clin North Am. - 1995. - Vol. 21. - P. 675–690.
6. Jenkins, J.J. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: a guide to therapy / J.J. Jenkins, K.J.Hardy, R.W. McMurray // Am J Med Sci. - 2002. – Vol. 323. – P. 171-180.
7. Firestein, G.S. Apoptosis in rheumatoid arthritis synovium / G.S.Firestein, M.Yeo, N.J. Zvaifler // J Clin Invest. - 1995. - Vol. 96. - P.1631–1638.
8. Pope, R.M. Apoptosis as a therapeutic tool in rheumatoid arthritis / R.M. Pope // Nat Rev Immunol. - 2002. - Vol. 2. - P. 527–535.
9. Peng, S.L. Fas (CD95)-related apoptosis and rheumatoid arthritis / S.L. Peng // Rheumatology. – 2006. – Vol. 45. – No. 1. – P. 26–30.
10. Itoh, K. Central role of mitochondria and p53 in Fas-mediated apoptosis of rheumatoid synovial fibroblasts / K. Itoh [et al] // Rheumatology. - 2004. - Vol. 43. - P. 277-285.
11. Catrina A.I. Low levels of apoptosis and high FLIP expression in early rheumatoid arthritis synovium / A.I. Catrina [et al] // Ann Rheum Dis - 2002. - Vol. 61. - P. 934–936.
12. Itoh, K. Central role of mitochondria and p53 in Fas-mediated apoptosis of rheumatoid synovial fibroblasts / K. Itoh [et al] // Rheumatology. - 2004. - Vol. 43. - P. 277-285.
13. Mulherin, D. Clinical improvement and radiological deterioration in rheumatoid arthritis: evidence that the pathogenesis of synovial inflammation and articular erosion may differ / D. Mulherin, O. Fitzgerald, B. Bresnihan // British Journal of Rheumatology. - 1996. – Vol. 35. – P.1263-1268
14. Deane, K. RA therapies in 2009: The latest on drug effectiveness / K. Deane, S. West // The Journal of Musculoskeletal Medicine. – 2009. - Vol. 26 No. 1026
15. Кевра, В.М. Использование медленно действующих препаратов в комплексной терапии больных ревматоидным артритом / В.М. Кевра // Медицинские новости. – 2005. – №9. – С. 83-86.

Поступила 24.11.2011 г.
Принята в печать 02.12.2011 г.

© ПАЛЬГУЕВА А.Ю., ЛИТВЯКОВ А.М., 2011

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ (УЛЬТРАЗВУКОВАЯ) ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ И РЕАКТИВНОМ АРТРИТАХ

ПАЛЬГУЕВА А.Ю., ЛИТВЯКОВ А.М.

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

Резюме. Цель исследования – определить частоту встречаемости и выраженность функциональных и структурных изменений магистральных артерий атеросклеротического характера при ревматоидном и реактивном артритах, сопоставить выявленные изменения с клиническими особенностями течения суставной патологии, активностью воспалительного процесса, показателями липидного спектра сыворотки крови.

Обследован 41 пациент с реактивным артритом (РеА), 75 человек, страдающих ревматоидным артритом (РА). Всем выполнено ультразвуковое исследование артерий с проведением пробы с реактивной гиперемией, измерением толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий.

Установлено, что при РеА состояние артериального сосудистого русла не отличается от такового у здоровых лиц. РА сопровождается развитием атеросклеротических изменений сосудов: нарушением функционального состояния эндотелия, увеличением толщины КИМ сонных артерий, а также поражением артериального сосудистого русла атеросклеротическими бляшками, которые выявляются в различных сосудистых регионах (сонные артерии, абдоминальный отдел аорты, сосуды нижних конечностей, плечевые артерии). При РА поток-зависимая вазодилятация плечевой артерии и толщина КИМ сонных артерий взаимосвязаны с длительностью заболевания, уровнем С-реактивного протеина, индексом Ричи, рентгенологической стадией, наличием системных проявлений и с показателями липидного спектра. Толщина КИМ ассоциируется с серопозитивностью по ревматоидному фактору. Поражение артерий атеросклеротическими бляшками характерно для пациентов с длительным течением заболевания, выраженным суставным поражением, высоким уровнем С-реактивного протеина и ассоциируется с наличием системных проявлений заболевания.

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

Abstract. The aim of the study was to determine the frequency of occurrence and the expression of functional and structural atherosclerotic character changes of the main arteries in rheumatoid and reactive arthritis, to collate the revealed changes with clinical features of joint pathology course, activity of the inflammatory process, indices of lipid spectrum of blood serum.

41 patients with reactive arthritis (ReA), 75 patients with rheumatoid arthritis (RA) and 28 healthy subjects were studied. Ultrasonic investigation of the arterial vessels was performed with the reactive hyperemia test and measurement of the intima-media thickness (IMT) of carotids in all patients.

The occurrence frequency of atherosclerotic plaques in different vessels regions was determined. Arterial vessel state in this group of patients did not differ from that found in the control group. RA is accompanied by atherosclerotic changes of vessels: the disorder of functional state of endothelium, the increase of carotids IMT, and the lesion of arterial vessels by atherosclerotic plaques, which are detected in different vessels regions (carotids, abdominal part of the aorta, vessels of the lower limbs, and brachial arteries). In RA the functional state of endothelium and the carotids IMT are interconnected with duration of the disease, C-reactive protein level, Ritchie index, roentgenologic stage, presence of systemic manifestations of the disease and indices of blood serum lipid spectrum. The lesion of arterial vessels by atherosclerotic plaques is characteristic of patients with long-term duration of the disease, marked joint damage, high C-reactive protein level and is associated with the presence of systemic manifestations of the disease.

Адрес для корреспонденции: *210022, г. Витебск, пр. Строителей, д.12, корп. 1, кв.92. Тел. моб.: +375 (33) 675-48-72 –Пальгуева А.Ю.*

Системные ревматологические заболевания относятся к независимым существенным факторам риска развития сердечно-сосудистой патологии, которая во многих случаях выступает доминирующим клиническим синдромом, лимитирующим продолжительность жизни. Среди системных ревматологических заболеваний с клиническим преобладанием суставного синдрома выделяется ревматоидный артрит (РА). Ведущей причиной преждевременной смертности пациентов с РА является кардиоваскулярная патология – инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая недостаточность, инсульт [1, 2]. Заболеваемость ишемической болезнью сердца при РА на 50% превышает средний популяционный уровень [3]. Уже в дебюте заболевания у молодых лиц с низкой активностью воспалительного процесса выявляются дисфункция эндотелия и увеличение ригидности сосудистой стенки – ранние признаки атеросклероза [4, 5].

И хотя факт высокой частоты встречаемости и раннего возникновения атеросклероза при РА является неоспоримым, остается целый ряд моментов, требующих дальнейшего изучения. В первую очередь это вопросы, касающиеся распространенности атеросклеротических изменений артериального сосудистого русла, особенностей поражения артерий при различных клинико-лабораторных вариантах РА.

Другой важной группой ревматологических заболеваний, привлекающих внимание в связи с возможным проатерогенным влиянием, являются серонегативные спондилоартропатии. Немногие проводимые исследования посвящены в основном двум нозологиям из этой группы – анкилозирующему спондилиту и псориатическому артриту, и их результаты во многом противоречивы. У пациентов с анкилозирующим спондилитом описана более частая встречаемость атеросклеротического поражения периферических артерий [3]. В то же время, сведения в отношении распространенности ишемической болезни сердца при этом заболевании противоречивы [6]. Псориатический артрит также упоминается как заболевание, сопровождающееся развитием атеросклеротической болезни. [7]. Однако по другим данным различий в состоянии артериального сосудистого русла у пациентов с псориатическим артритом и в группе здоровых лиц при сходных факторах риска нет [8].

Отсутствуют какие-либо опубликованные сведения о возможной ассоциации с атерогенезом реактивного артрита (РеА), заболевании, также входящем в группу серонегативных спондилоартропатий. Вместе с тем при РеА может вовлекаться сердечно-сосудистая система, чаще всего регистрируются нарушения ритма и проводимости, описаны аортит, миокардит, перикардит [9, 10, 11]. Остается неизвестным, индуцирует ли РеА, подобно РА, возникновение и развитие атеросклеротической болезни. Нарастающая частота РеА, сцепленная с наблюдаемым в последнее десятилетие ростом заболеваемости урогенным хламидиозом, которым в настоящее время поражены около 30% молодых людей [12, 13], безусловно, привлекает особое внимание как возможный фактор увеличения риска развития атеросклероза и его осложнений.

Цель исследования – определить частоту встречаемости и выраженность функциональных и структурных изменений магистральных артерий атеросклеротического характера при ревматоидном и реактивном артритах, сопоставить выявленные изменения с клиническими особенностями течения суставной патологии, активностью воспалительного процесса, показателями липидного спектра сыворотки крови.

Методы

В исследование был включен 41 человек, страдающий хронической формой хламидия-индуцированного РеА, а также 75 пациентов с РА. В качестве контрольной группы (КГ) выступили 28 здоровых лиц.

Ни у кого из обследованных в настоящее время и в анамнезе не было клинической манифестации атеросклеротической болезни (ишемическая болезнь сердца, нарушение мозгового кровообращения, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, хроническая абдоминальная ишемия).

Пациенты с РеА отвечали предварительным Международным критериям (4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin 1999). Средний возраст пациентов с РеА составил 35,8±7,2 лет. Обследовано 7 (17,1%) мужчин и 34 (82,9%) женщины. Средняя продолжительность РеА составила 6,4±4,5 лет. Активность I степени была определена у 18 (43,9%) человек, II – у 14 (34,2%), III – у 9 (21,9%). Рентгенологическую I стадию имели 12 (29,3%) пациентов, II – 20 (48,8%), III – 3 (7,3%). Структурных изменений со стороны суставов рентгенологическим методом не было обнаружено у 6 (14,6%) лиц. Односторонний сакроилеит II и III рентгенологической стадии диагностирован у 2 (4,9%) пациентов. Спондилит был выявлен у 3 (7,2%) человек. Пяточные шпоры диагностированы в 2 (4,9%) случаях. Функциональные нарушения суставов I степени определялись у 37 (90,3%) обследованных, II – у 4 (9,7%). У представителей этой группы на момент обследования и в анамнезе имели место следующие внесуставные проявления: цервицит 10 (24,4%) случаев, эрозия шейки матки 7 (17,1%), аднексит 1 (2,4%), уретрит 5 (12,2%), увеит 1 (2,4%), конъюнктивит 1 (2,4%).

Диагноз РА устанавливался в соответствии с модифицированными критериями Американской Коллегии Ревматологов (ACR). Средний возраст в группе РА составил 38,7±7,4 лет. В исследовании приняли участие 5 (6,7%) мужчин и 70 (93,3%) женщин. Продолжительность анамнеза РА в среднем составила 8,3±5,4 лет. Ревматоидный фактор (РФ) определялся в сыворотке крови у 51 (68%) человека, соответственно серонегативный вариант заболевания имели 24 (32%) обследованных. Текущий уровень активности РА определялся с использованием индекса DAS 28. В соответствии с DAS 28 ремиссия РА определена у 2 пациентов (2,7%), низкая активность – у 4 (5,3%), умеренная – у 35 (46,7%), высокая – у 34 (45,3%). Рентгенологическая II стадия заболевания была определена у 32 (42,7%) лиц, III – у 27 (36%), IV – у 16 (21,3%). Функциональный класс I установлен в 31 (41,3%) случае, II – в 41 (54,7%), III – в 3 (4%). Внесуставные проявления РА имели место у 14 (18,7%) человек. Экстраартикулярные проявления были представлены ревматоидными узелками у 9 (12%) обследованных, системной амиотрофией – у 2 (2,7%), полинейропатией – у 1 (1,3%), лимфоаденопатией – у 3 (4%).

В КГ вошло 28 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с группами пациентов с РеА и РА.

Применялись специальные методики оценки выраженности суставного синдрома: общая оценка пациентом состояния своего здоровья и выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индекс Ричи, счет припухших и болезненных суставов из 28 возможных.

У всех пациентов оценивали состояние липидного обмена. Для определения общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) использовались ферментные наборы и полуавтоматический спектрофотометр фирмы «Cormay» (Польша).

Уровень С-реактивного протеина (СРП) определяли иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы «Cormay» (Польша), согласно инструкции изготовителя.

Эхография артерий в серой шкале выполнялась с использованием ультразвукового аппарата «Сономед-400С» (Россия) с частотой излучения датчика 6,0–9,0 МГц.

Оценивали функциональное состояние эндотелия в пробе с реактивной гиперемией (манжеточная проба). Нормальной реакцией плечевой артерии считали ее дилятацию более чем на 10% от исходного диаметра.

В план ультразвукового скрининга были включены абдоминальный отдел брюшной аорты, подвздошные, бедренные, подколенные и плечевые артерии, а также общие сонные и экстракраниальные отделы наружной и внутренней сонных артерий.

При проведении ультразвукового исследования сонных артерий измеряли толщину комплекса интима-медиа (КИМ). Толщина КИМ измерялась по задней стенке (относительно датчика) в трех точках: на расстоянии 10 мм до луковицы, 10 мм после входа в луковицу и на расстоянии 10 мм после отхождения внутренней сонной артерии. Толщина

КИМ до 0,9 мм расценивалась как нормальная, за утолщение принимали значение КИМ >0,9 мм. Атеросклеротической бляшкой считали структуру, выступающую в просвет сосуда на 0,5 мм или на 50% превышающую толщину КИМ. Также критерием атеросклеротической бляшки являлось локальное утолщение КИМ >1,3 мм.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программы STATISTICA v.6.0. Использовали методы параметрической и непараметрической статистики. Из параметрических методов использовали оценку среднего значения и стандартного отклонения. Из непараметрических методов использовали: оценку медианы (Me), максимальной и минимальной величин, 1-й и 3-й квартили (результаты представлены в виде A (B–C), где A – медиана, B – первая квартиль, C – третья квартиль); U-критерий Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок; Критерий Краскела-Уоллиса, а так же медианный тест для сравнения нескольких независимых выборок; непараметрические критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность для таблиц частот 2×2 для оценки достоверности различия относительных величин; оценку зависимости между двумя переменными с помощью коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Связь считалась слабой при $r<0,3$, умеренной, если $0,3<r\leq0,69$ и сильной, если $r>0,7$.

Для всех видов анализа результаты считали статистически достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

В группе РеА нормальные значения поток-зависимой вазодилятации (ПЗВД ПА) выявлены у 33 (80,5%) человек, снижение ПЗВД ПА было характерно для 8 (19,5%) обследованных. ПЗВД ПА в группе РА соответствовала норме у 15 (20%) человек. У остальных 60 (80%) значения ПЗВД ПА были ниже порогового уровня в 10%. В КГ у 25 (89,3%) лиц ПЗВД ПА соответствовала норме, снижение выявлено у 3 (10,7%) человек.

Таким образом, в группе РА снижение ПЗВД ПА выявлялись достоверно ($p<0,001$) чаще, чем в группе РеА и в КГ, достоверных ($p>0,05$) различий между последними по частоте встречаемости сниженных значений ПЗВД ПА не установлено.

ПЗВД ПА в группе РеА составила 11,4% (10,4–12,4). В группе РА ПЗВД ПА оказалась 7,7% (6,3–9,3). В группе здоровых лиц ПЗВД ПА была 11,7% (11,2–12,9). При РА ПЗВД ПА была достоверно меньше ($p<0,001$), чем у пациентов с РеА и в КГ. Статистически достоверных ($p>0,05$) различий между последними выявлено не было.

При проведении ультразвуковой ангиографии при РеА во всех случаях толщина КИМ не превышала нормальных значений. При этом в группе РА у 27 (36%) пациентов установлено утолщение КИМ сонных артерий. В КГ во всех случаях толщина КИМ соответствовала норме. Группа пациентов с РА достоверно ($p<0,001$) различалась от обследованных с РеА и здоровых лиц по частоте встречаемость утолщения КИМ сонных артерий. По данному показателю группа РеА и КГ между собой достоверно ($p>0,05$) не различались.

Толщина КИМ сонных артерий при РеА оказалась 0,6 мм (0,6–0,7). В группе РА толщина КИМ составила 0,8 мм (0,7–0,9). В группе здоровых лиц она оказалась 0,6 мм (0,6–0,7). Таким образом, в группе РА толщина КИМ была достоверно ($p<0,001$) больше, чем при РеА и в КГ. Достоверных ($p>0,05$) различий по толщине КИМ между группой РеА и КГ не обнаружено.

При проведении ультразвукового исследования артериального сосудистого русла в группе РеА атеросклеротические бляшки были выявлены только в 1 (2,4%) случае. При этом у 22 (29,3%) пациентов с РА в артериальных сосудах присутствовали очаги атероматоза. Достоверно ($\chi^2=8,75$, $p<0,05$) присутствие атеросклеротических бляшек, в сосудах обследованных лиц, было ассоциировано с РА. В КГ очагов атероматоза в сосудах обнаружено не было. По частоте встречаемости очагового атеросклероза достоверных ($p>0,05$) различий между группой РеА и КГ не было. В таблице 1 представлена частота встречаемости атеросклеротических бляшек в различных сосудистых регионах пациентов с РА.

Таблица 1

Частота встречаемости атеросклеротических бляшек в различных сосудистых регионах в группе РА

Сосуд	Больные с атеросклеротическими бляшками (n, %)
Сонные артерии	14 (18,7)
Аорта	21 (28)
Подвздошные артерии	12 (16)
Бедренные артерии	9 (12)
Подколенные артерии	2 (2,7)
Плечевые артерии	3 (4)

Таким образом, при РА имеет место поражения артериального русла атеросклеротическими бляшками, которые были обнаружены в различных сосудистых регионах (сонные артерии, абдоминальный отдел аорты и сосуды нижних конечностей, плечевые артерии).

При РеА не выявлено корреляционной взаимосвязи между продолжительностью заболевания и ПЗВД ПА ($r=-0,14$, $p>0,05$). Подгруппы с различной длительностью РеА достоверно ($p>0,05$) между собой не различались по показателям ПЗВД ПА.

Было установлено, что длительное течение РА сопровождается снижением ПЗВД ПА ($r=-0,72$, $p<0,001$). Установлено, что подгруппы с разной длительностью ревматоидного воспаления достоверно различаются между собой по уровню ПЗВД ПА. При длительности РА до 5 лет ПЗВД ПА была 11,4% (8,3–11,6), что было достоверно ($p<0,001$) больше, чем при длительности РА 5–9 лет (7,7% (7,3–8,3)). При продолжительности РА более 10 лет ПЗВД ПА составил 5,8% (5,4–7,5), что достоверно ($p<0,001$) отличало эту подгруппу от пациентов с меньшей продолжительность РА. Кроме того, подгруппы с различной длительностью РА различались по частоте встречаемости сниженных показателей ПЗВД ПА. В подгруппе с длительностью заболевания до 5 лет нормальные значения ПЗВД ПА были выявлены у 13 (61,9%) человек, что достоверно ($p<0,001$) чаще, чем в подгруппе с длительностью РА 5–9 лет, где только в 2 (6,9%) случаях показатели ПЗВД ПА соответствовали норме. У всех обследованных с анамнезом РА 10 лет и более ПЗВД ПА не превышала 10%, что также достоверно отличало эту подгруппу от подгрупп с меньшей продолжительностью заболевания.

В обследованных группах было определено содержание СРП в сыворотке крови. Уровень СРП в группе РА достоверно был выше, чем у пациентов с РеА ($p<0,001$) и в КГ ($p<0,001$) и составил 6,5 мг/л (4,5–11,8). В группе РеА уровень СРП оказался 2,5 мг/л (1,8–4,1), что достоверно ($p<0,05$) выше, чем у здоровых лиц, где содержание СРП составило 1,8 мг/л (1,4–2,6).

В группе пациентов с РеА взаимосвязи между уровнем СРП в сыворотки крови и ПЗВД ПА не было выявлено ($r=-0,01$, $p>0,05$). В проведенном исследовании у пациентов с РА установлена умеренная обратная корреляция между ПЗВД ПА и содержанием СРП ($r=-0,54$, $p<0,001$). У здоровых лиц из КГ, взаимосвязи между уровнем СРП и ПЗВД ПА не было выявлено ($r=-0,14$, $p>0,05$).

Ни в группе пациентов с РеА, ни у обследованных с РА зависимости между СОЭ и ПЗВД ПА не было обнаружено (РеА $r=-0,15$, $p>0,05$; РА $r=0,07$, $p>0,05$). Так же и в группе здоровых лиц не выявлено корреляции между ПЗВД ПА и СОЭ ($r=0,2$, $p>0,05$).

В группе РА анализировалась взаимосвязь функционального состояния эндотелия с активностью воспалительного процесса, оцененной с помощью индекса DAS 28. Достоверных ($p>0,05$) различий по уровню ПЗВД ПА между подгруппами с разными значениями индекса DAS 28 выявлено не было. При проведении корреляционного анализа была выявлена обратная зависимость между указанными параметрами ($r=-0,26$, $p<0,05$). Однако

взаимосвязь была оценена как слабая, так как коэффициент корреляции оказался <0,3.

Анализировалась ассоциация ПЗВД ПА с выраженностью суставного синдрома. В группе РеА не было корреляционной взаимосвязи между ПЗВД ПА и общей оценкой пациентом состояния своего здоровья по ВАШ (r=0,2, p>0,05), выраженностью болевого синдрома по ВАШ (r=0,2, p>0,05), индексом Ричи (r=0,13, p>0,05). При РА установлена умеренная обратная корреляция между ПЗВД ПА и суставным индексом Ричи (r=–0,45, p<0,001). Корреляционная взаимосвязь между ПЗВД ПА и числом болезненных суставов из 28 возможных оказалась слабой (r=–0,23, p<0,05).

Подгруппы РеА с разными рентгенологическими стадиями заболевания статистически достоверно (p>0,05) не различались между собой по уровню ПЗВД ПА. При РА в подгруппе с IV рентгенологической стадией заболевания ПЗВД ПА статистически достоверно (p<0,05) была ниже, чем у пациентов с II и III стадиях.

В группе обследованных с РеА не было выявлено достоверных (p>0,05) различий между подгруппами с разной функциональной недостаточностью суставов по уровню ПЗВД ПА. Аналогичная ситуация имела место в группе РА: достоверных (p>0,05) различий ПЗВД ПА между подгруппами с I, II и III классом функциональных нарушений не установлено.

У пациентов с РА, имеющих серопозитивный вариант заболевания, ПЗВД ПА составила 7,5% (5,8–9,3), серонегативный – 7,8% (7,4–9,5). Достоверных (p>0,05) различий между подгруппами с серопозитивным и серонегативным РА выявлено не было. Также в группе РА не было корреляционной зависимости между уровнем РФ в сыворотке крови и ПЗВД ПА (r=0,24, p>0,05).

При сравнении подгруппы пациентов с РА, имеющих внесуставные проявления и подгруппы, обследованных с суставной формой, установлено, что наличие системных проявлений РА сочетается с более выраженным снижением показателей пробы с реактивной гиперемией. При РА с экстраартикулярными проявлениями ПЗВД ПА составила 5,8% (5,6–7,4), что достоверно меньше (p<0,001), чем в подгруппе с суставной формой, где ПЗВД ПА оказалась 7,7% (7,3–9,9). В то же время не выявлено зависимости (χ^2=0,44, p>0,05) между наличием системных проявлений и частотой встречаемости сниженных значений ПЗВД ПА. У пациентов с системными проявлениями (14 человек) значения ПЗВД ПА ниже нормы выявлены в 14 (100%) случаях, при суставной форме заболевания (61 человек) – в 46 (75,4%).

Было установлено, что при РеА длительное течение заболевания не сопровождается нарастанием толщины КИМ сонных артерий (r=–0,01, p>0,05). При РеА подгруппы с различной продолжительностью заболевания достоверно (p>0,05) не различались между собой по данному показателю.

В то же время выявлено, что в группе пациентов с РА длительное течение суставной патологии сопровождается нарастанием толщины КИМ (r=0,58, p<0,001). Только при РА обнаружены статистически достоверные различия по толщине КИМ между подгруппами с разной длительностью анамнеза заболевания. При длительности РА до 5 лет толщина КИМ была 0,7 мм (0,69–0,8), что было достоверно (p<0,05) меньше, чем при длительности РА 5–9 лет (0,8 мм (0,7–0,85)). При длительности РА более 10 лет толщина КИМ составил 0,9 мм (0,87–1,0), что достоверно отличало эту подгруппу от пациентов с длительностью заболевания до 5 лет (p<0,05) и 5–9 лет (p<0,05). В подгруппе РА с длительностью заболевания до 5 лет (21 человек) утолщение КИМ имело место в 1 (4,8%) случае. При этом в подгруппе с анамнезом РА 5–9 лет (26 человек) значения толщины КИМ 0,9 мм и более встречались у 5 (19,2%) обследованных. При продолжительности анамнеза РА 10 лет и более (28 человек) утолщение КИМ встречалось у 21 (75%) человека. Достоверно (p<0,05) установлено наличие различий по частоте встречаемости утолщения КИМ между подгруппой с длительностью заболевания 10 лет и более с подгруппами с меньшей продолжительностью РА.

В группе РеА зависимости между уровнем СРП и толщиной КИМ каротид установлено не было (r=–0,07, p>0,05). При РА была

выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между данными показателями (r=0,79, p<0,001). В группе здоровых лиц, уровень СРП сыворотки крови и толщина КИМ сонных артерий не были взаимосвязаны (r=–0,003, p>0,05).

Во всех группах не было установлено зависимости между толщиной КИМ и СОЭ (РеА r=–0,26, p>0,05; РА r=–0,04, p>0,05; КГ r=0,09, p>0,05).

В группе РА изучали взаимосвязь толщины КИМ сонных артерий с активностью воспаления, оцененной с помощью индекса DAS 28. Статистически достоверных (p>0,05) различий по толщине КИМ сонных артерий между подгруппами с разными значениями индекса DAS 28 не установлено. Выявлена слабая (r<0,3) зависимость между индексом DAS 28 и толщиной КИМ сонных артерий (r=0,25, p<0,05).

При РеА взаимосвязи толщины КИМ с общей оценкой пациентом состояния своего здоровья по ВАШ (r=0,37, p>0,05), выраженностью болевого синдрома по ВАШ (r=0,12, p>0,05), индексом Ричи (r=–0,14, p>0,05) не установлено. В группе РА выявлена умеренная прямая корреляционная взаимосвязь между толщиной КИМ сонных артерий и индексом Ричи (r=0,43, p<0,05).

В группе РеА не выявлено достоверных (p>0,05) различий по толщине КИМ в подгруппах с разными рентгенологическими стадиями заболевания суставов. При РА получены достоверные (p<0,05) различия по толщине КИМ между подгруппой с IV рентгенологической стадией и подгруппами с II и III стадиями РА.

При РеА достоверных (p>0,05) различий по толщине КИМ между подгруппами с разной функциональной недостаточностью суставов не выявлено. Также при РА, подгруппы с I, II и III классом функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата достоверно (p>0,05) не различались по толщине КИМ.

В группе РА с серопозитивным вариантом заболевания толщина КИМ составила 0,83 мм (0,7–0,92), что было достоверно (p<0,05) больше, чем у пациентов с серонегативным РА, где толщина КИМ составила 0,76 мм (0,7–0,82). В подгруппе с серопозитивным РА не было корреляционной зависимости между толщиной КИМ сонных артерий и уровнем РФ в сыворотке крови (r=–0,01, p>0,05).

Толщина КИМ сонных артерий в подгруппе с экстраартикулярными проявлениями РА составила 0,95 мм (0,9–1,0), в подгруппе без таковых – 0,8 мм (0,7–0,87). По толщине КИМ эти две подгруппы достоверно (p<0,001) различались между собой. В подгруппе РА с системными проявлениями (14 человек) утолщение КИМ встречалось у 12 (85,7%) пациентов, у лиц с суставной формой заболевания – у 15 (24,6%). Была выявлена взаимосвязь между наличием системных проявлений РА и частотой встречаемости утолщения КИМ (χ^2=6,95, p<0,05).

Имели место статистически достоверные (p<0,001) различия по продолжительности РА между подгруппой с атеросклеротическими бляшками и без них. Продолжительность анамнеза РА в подгруппе с очагами атероматоза составила 12 лет (10–15), в подгруппе без атеросклеротических бляшек – 5 лет (3–8).

Значение индекса DAS 28 у пациентов с атеросклеротическими бляшками оказалось 5,4 (4,9–5,7), в подгруппе без таковых 4,9 (4–5,6). Статистически достоверных (p>0,05) различий по индексу DAS 28 между указанными подгруппами не установлено.

Не было выявлено достоверных различий (p>0,05) между указанными подгруппами по уровню СОЭ, при этом имело место различие по уровню СРП (12,7 мг/л (9,5–18,3) и 5,2 мг/л (3,8–8,4), p<0,001).

Установлено, что для пациентов, в сосудах которых выявлены атеросклеротические бляшки, были характерны более высокие значения индекса Ричи (16,5 (10–21) против 11 (7–14)).

В подгруппе с атеросклеротическими бляшками 19 (86,4%) пациентов имели серопозитивный вариант заболевания. В подгруппе без очагового атеросклероза у 31 (58,5%) человека присутствовал в сыворотке крови РФ. Статистической достоверности (χ^2=1,02, p>0,05) ассоциация атеросклеротических бляшек с серопозитивностью по РФ не достигла.

Системные проявления РА присутствовали у 12 (54,6%) человек с атеросклеротическими бляшками. В то же время среди пациентов с РА без очагового поражения сосудов экстраартикулярные проявления имели место только у 2 (3,8%) человек. Присутствие атеросклеротических бляшек в сосудах было статистически достоверно ассоциировано с наличием системных проявлений РА (χ^2=15,89, p<0,001).

В таблице 2 представлены результаты исследования липидного спектра сыворотки крови в обследованных группах.

Достоверных (p>0,05) различий между обследованными группами по показателям, характеризующим липидный обмен, выявлено не было.

В таблице 3 представлены данные корреляционного анализа ПЗВД ПА с результатами исследования липидного спектра сыворотки крови в группах сравнения и у здоровых лиц.

В группе пациентов с РА установлено наличие взаимосвязи между ПЗВД ПА и ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ИА.

В группе РА выявлены статистически достоверные различия между подгруппой пациентов с нормальными значениями ПЗВД ПА и подгруппой, где ПЗВД ПА была меньше 10%, по уровням ОХС (p<0,001), ХС ЛПВП (p<0,05), ХС ЛПНП (p<0,001) и значениям ИА (p<0,001). Статистической значимости не достигли различия по уровню ТГ.

В таблице 4 представлены результаты корреляционного анализа толщины КИМ с показателями липидного спектра при РеА, РА и в КГ.

В группе РА установлено наличие корреляционной взаимосвязи между толщиной КИМ сонных артерий и показателями липидного спектра сыворотки крови (ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ИА).

При РА подгруппа пациентов с нормальными значениями толщины КИМ сонных артерий и подгруппа, где толщина КИМ оказалась 0,9 мм и выше, между собой достоверно (p<0,05) различались по уровням ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и значениям ИА.

В таблице 5 приведены результаты исследования уровней ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ, а также ИА, в подгруппе РА с атеросклеротическими бляшками и без них.

Таблица 2

Показатели липидного спектра крови в обследованных группах

Показатель	Группа РеА	Группа РА	КГ
ОХС (ммоль/л)	5,3 (5,1–5,5)	5,4 (5,1–5,7)	5,5 (4,5–5,9)
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,5 (1,4–1,6)	1,4 (1,3–1,6)	1,5 (1,2–1,6)
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,4 (3,0–3,5)	3,5 (3,1–3,8)	3,3 (2,6–3,4)
ТГ (ммоль/л)	1,2 (0,9–1,5)	1,1 (0,9–1,5)	0,9 (0,8–1,2)
ИА	2,7 (2,3–2,9)	2,8 (2,2–3,5)	2,7 (1,2–3,2)

Таблица 3

Показатели корреляции ПЗВД ПА и показателей липидного обмена в обследованных группах

Показатель	Группа РеА	Группа РА	КГ
ОХС	–0,13	–0,48 *	0,16
ХС ЛПВП	–0,09	0,4 *	–0,04
ХС ЛПНП	–0,17	–0,55 *	0,21
ТГ	0,04	–0,15	0,08
ИА	0,01	–0,53 *	0,27

Примечание – * Уровень значимости p<0,001.

Таблица 4

Показатели корреляции толщины КИМ и показателей липидного обмена в исследуемых группах

Показатель	Группа РеА	Группа РА	КГ
ОХС	0,12	0,33 *	0,3
ХС ЛПВП	–0,23	–0,29 *	0,18
ХС ЛПНП	0,15	0,36 *	0,23
ТГ	0,2	0,17	0,13
ИА	0,29	0,36 *	0,2

Примечание – * Уровень значимости $p<0,05$.

Таблица 5

Показатели липидного спектра сыворотки крови в подгруппе больных РА с атеросклеротическими бляшками и без них

Показатель	Подгруппа с атеросклеротическими бляшками	Подгруппа без атеросклеротических бляшек
ОХС (ммоль/л)	5,4 (5,2–5,9)	5,4 (4,9–5,7)
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,4 (1,2–1,6)	1,4 (1,3–1,6)
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,5 (3,2–3,8)	3,4 (3,0–3,7)
ТГ (ммоль/л)	1,12 (0,1–1,5)	1,1 (0,7–1,5)
ИА	3,2 (2,5–3,7)	2,8 (2,2–3,4)

Подгруппы между собой статистически достоверно ($p>0,05$) не различались по основным показателям липидного спектра сыворотки крови.

Заключение

В результате проведенного исследования было установлено, что хроническая форма хламидия-индуцированного РеА не ассоциируется с нарушением функционального состояния эндотелия, утолщением КИМ сонных артерий. Группа РеА и КГ между собой статистически достоверно не различались по частоте встречаемости атеросклеротических бляшек.

При РА, при отсутствии других факторов риска развития атеросклероза, имеет место выраженная системная атероматозная реакция в виде нарушения функционального состояния эндотелия, утолщения КИМ сонных артерий, поражение различных сосудистых регионов атеросклеротическими бляшками (сонные артерии (18,7%), брюшной отдел аорты (28%), подвздошные (16%), бедренные (12%), плечевые (4%) артерии).

При РА ПЗВД ПА взаимосвязана с длительностью заболевания, выраженностью суставного синдрома, оцененного с помощью индекса Ричи, уровнем СРП сыворотки крови, рентгенологической стадией заболевания. У пациентов с системными проявлениями РА показатели ПЗВД ПА достоверно ниже, чем у лиц с суставной формой заболевания.

У пациентов с РА существует ассоциация между толщиной КИМ сонных артерий и длительностью анамнеза заболевания, выраженностью суставного синдрома, уровнем СРП сыворотки крови, рентгенологической стадией заболевания. Толщина КИМ была выше у лиц с серопозитивным вариантом РА. Утолщение КИМ у пациентов с системными проявлениями встречается достоверно чаще, чем у лиц с суставной формой заболевания.

При РА имеет место зависимость между ПЗВД ПА и содержанием в сыворотке крови ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, а так же ИА. Подгруппы пациентов с нормальными значения-

ми ПЗВД ПА и сниженными достоверно различались по уровням ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и ИА. Существует взаимосвязь между толщиной КИМ сонных артерий и ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ИА. Выявлены статистически значимые различия между пациентами с нормальными значениями толщины КИМ и с ее утолщением по уровням ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и ИА.

Пациенты с РА, в сосудах которых обнаружены атеросклеротические бляшки, характеризуются большей продолжительностью заболевания, более высокими уровнями СРП сыворотки крови и выраженным суставным синдромом (индекс Ричи). Присутствие атеросклеротических бляшек в сосудах ассоциировано с наличием системных проявлений РА.

Литература

1. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors / I.D. del Rincon [et al.] // Arthritis Rheum. – 2001. – Vol. 44. – P. 2737–2745.
2. Насонов, Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии / Е.Л. Насонов // Вестн. РАМН. – 2003. – С. 6–10.
3. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis / C. Han [et al.] // J. Rheumatol. – 2006. – Vol. 33. – P. 2105–2107.
4. Endothelial dysfunction in young patients with long-term rheumatoid arthritis and low disease activity / S. Hansel [et al.] // Atherosclerosis. – 2003. – Vol. 170. – P. 177–180.
5. Endothelial dysfunction in young patients with long-term rheumatoid arthritis and low disease activity / G. Vaudo [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 63. – P. 31–35.
6. Roman, M.J. Cardiovascular manifestations of rheumatologic diseases / M.J. Roman, J.E. Salmon // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 2346–2355.
7. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factor / C. Gonzalez-Juanatey [et al.] //Arthritis Care and Research – 2007. – Vol. 57. – P. 1074–1080.
8. Lack of echocardiographic and doppler abnormalities in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors / C. Gonzalez-Juanatey [et al.] // Semin. Arthritis Rheum. – 2006. – Vol. 35. – P. 333–339.
9. Deer, T. Cardiac conduction manifestations of Reiter's syndrome / T. Deer, G. Rosencrance, S. Chillag // South. Med. J. – Vol. 84. – P. 799–800.
10. Coronary artery stenosis in Reiter's syndrome: a complication of aortitis / Y.T. Hoogland [et al.] // J. Rheumatol. – 1994. – Vol. 21. – P. 757–759.
11. Cardiac findings of reactive arthritis: an observational echocardiographic study / T. Hannu [et al.] // Rheumatol. Int. – 2002. – Vol. 21. – P. 169–172.
12. High prevalence and incidence of sexually transmitted diseases in urban adolescent females de spite moderate risk behaviour / R.F. Bunnell [et al.] // Journal of Infectious Diseases. – 1999. – Vol. 180. – P. 1624–1631.
13. Incident Chlamydia trachomatis infections among inner-city adolescent females / G.R. Burstein [et al.] // JAMA. – 1998. – Vol. 280. – P. 521–526.

Поступила 21.11.2011 г.
Принята в печать 02.12.2011 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011

ГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОК С ПРОЛАПСОМ ГЕНИТАЛИЙ И НЕДЕРЖАНИЕМ МОЧИ

ДИВАКОВА Т.С.*, МИЦКЕВИЧ Е.А., ТИХОНОВА Л.В.*****

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ПК,**
*УЗ «Витебский областной клинический родильный дом»,***
*отдел научно-медицинской информации УО «ВГМУ»****

Резюме. В связи с увеличением продолжительности жизни важное значение приобретает качество жизни женщин в пери- и постменопаузе. Климактерический синдром, запуская последовательность патологических процессов, приводит к увеличению заболеваемости и смертности пациенток трудоспособного возраста. Целью настоящего исследования явилось определение гормонального фона пациенток с пролапсом гениталий и недержанием мочи для оптимизации их хирургического лечения.

Ключевые слова: *пролапс половых органов, стрессовое недержание мочи, половые гормоны, качество жизни.*

Abstract. Due to the increasing life expectancy the quality of life of women in peri- and postmenopause acquires great significance. Climacteric syndrome starting a sequence of pathological processes leads to the increased morbidity and mortality of female patients of able-bodied age. The aim of this study was to determine hormonal levels of female patients with genitals prolapse and incontinence of urine to optimize their surgical treatment.

В последние годы все больше внимание врачей привлекают медицинские аспекты увеличения продолжительности и улучшения качества жизни. Более трети жизни женщины занимает период угасания репродуктивной функции, который часто ассоциирован с состояниями, значительно ухудшающими все аспекты жизни.

Начиная с перименопаузы, гормональный фон прогрессивно меняется, а именно повышается уровень гонадотропинов, снижается количество эстрогенов. Климактерические расстройства влекут за собой последовательность патологических процессов: на раннем этапе – вегето-сосудистые, эндокринные, психо-эмоциональные; на следующем этапе - урогенитальные, атрофия кожи и слизистых, сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз. Наряду с увеличением заболеваемости и смертности женщин от инфарктов, инсультов, последствий перелома шейки бедра, важное значение имеет качество жизни именно в перименопаузе.

При климактерических расстройствах циклический прием эстрогенов и прогестинов

Адрес для корреспонденции: *210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ПК, тел. 8 (0212) 27-23-50 – Дивакова Т.С.*

снижает проявления вегето-сосудистых расстройств, нормализуют психо-эмоциональный фон. Конечной целью заместительной гормональной терапии (ЗГТ) является профилактика остеопороза и ишемической болезни сердца. Однако решение о целесообразности системного приема гормонов должно приниматься индивидуально и строго по показаниям. В настоящий момент не вызывают сомнений такие опасные отдаленные риски длительного бесконтрольного использования ЗГТ, как тромбофилические осложнения, рак молочной железы [1, 2, 6, 8]. В терапии урогенитальных расстройств, а именно атрофического вагинита, уретрита, диспареунии, чаще рекомендуют применять местные формы эстрогена, которые значительно снижают вероятность системных пролиферативных реакций [5, 7].

Целью настоящего исследования явилось определение гормонального фона пациенток с пролапсом гениталий и недержанием мочи для оптимизации их хирургического лечения.

Методы

В исследование были включены 40 женщин с сочетанием пролапса гениталий и недержанием мочи (основная группа), подвергшихся хирургическому лечению. Степень и вид пролапса гениталий определяли по международной классификации POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Qualification, 1996 г.), вид недержания мочи согласно классификации The International Society of Continence (ICS, 1988 г.), степень инконтиненции по классификации T.A.Stamey (1975 г.). В контрольную группу были включены 20 женщин без исследуемых заболеваний. Принимавшие участие в исследовании женщины были в перименопаузе, сопоставимы по возрасту и соматическому статусу.

Анализируя жалобы, обращали внимание на продолжительность заболевания, связь с менопаузой, приём лекарственных препаратов. Учитывали сопутствующую гинекологическую и нефрологическую патологию, паритет родов, перенесённые оперативные вмешательства.

Оценивали проявления климактерического синдрома: усиленное потоотделение, озноб, лабильность давления, головные боли, раздражительность, слабость, плохой сон, снижение либидо.

Обследование женщины на гинекологическом кресле начинали с осмотра наружных половых органов и преддверия влагалища. При оценке вульвы и влагалища обращали внимание на наличие атрофических изменений, которые указывают на эстрогенную недостаточность: истончение и сухость слизистой, гиперемию. При вагинальном исследовании оценивали размер влагалища, состояние слизистой и характер выделений, наличие рубцовой деформации влагалища и уретры, положение уретры и шейки мочевого пузыря, наличие и форма цистоцеле и уретроцеле, наличие и степень ректоцеле, положение шейки матки и тела матки, расположение и подвижность шейки мочевого пузыря по отношению к симфизу. Выполняли «тест Бонни», «кашлевую пробу» для диагностики стрессового недержания мочи и опущения половых органов.

Лабораторные исследования (мазок из уретры и цервикального канала на gn, степень чистоты влагалища, общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, посев мочи на микрофлору) были направлены на исключение инфекции нижнего отдела мочеполового тракта. Всем женщинам выполняли расширенную кольпоскопию. Диагностировали характерные признаки эстрогенной недостаточности: атрофия слизистой, петехии, выраженный сосудистый рисунок. 11 пациенткам основной группы для дифференциальной диагностики было выполнено сонография почек.

Для уточнения диагноза пациенткам предлагали заполнить дневник мочеиспускания (в течение 2-3 дней) и анкеты, отражающие симптомы заболевания и качество жизни, рекомендованные ICS: Pelvic floor distress inventory PFDI; Pelvic floor impact questionnaire PFIQ; Pelvic organ prolapse/urinary incontinence sexual function questionnaire PISQ; ICIQ-SF.

Для оценки качества жизни использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ, VAS) [9]. Предлагали пациентке отметить на шкале цифру, характеризующую общее состояние здоровья за последние 6 месяцев (табл. 1):

Таблица 1

Визуально-аналоговая шкала оценки качества жизни пациенток

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
отлично									хуже, чем когда-либо

Гормоны эндокринной системы исследовали в плазме крови натощак. Определяли концентрацию пролактина, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, тестостерона, дегидроэпиандростерона (ДГЭА), кортизола. Кровь брали из локтевой вены с 9 до 10 ч натощак, центрифугировали, 2 мл полученной плазмы использовали для исследования в двух сериях. Накануне пациентке не рекомендовали половую жизнь, гинекологическое обследование, осмотр и пальпацию молочных желёз. Полученные результаты расценивали согласно нормам лаборатории.

Анализ данных проводили с использованием программы Статистика 6,0.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток основной группы был 55,2±7,2 года, в контрольной - 54,6± 8,1 года. Длительность менопаузы в основной группе составила 5,8±2,3 года, в контрольной группе - 5,1±2,8 года.

72,5% больных указали на появление симптомов дисфункции тазового дна в перименопаузе, длительность формирования пролапса гениталий составила 5,5±2,3 года, недержания мочи 4,6±1,6 года. Из сопутствующей гинекологической патологии преобладали: гиперпластические процессы гениталий – 77,5%, хронические воспалительные заболевания гениталий - 37,5%.

Климактерический синдром был у 28 пациенток (70,0 %) основной группы и 13 пациенток (60,0%) контрольной группы: легкой степени тяжести у 17 пациенток (42,5%) основной группы и у 7 пациенток (35,0%) контрольной группы; средней степени тяжести – у 11 (27,5%) и у 5 (25,0%) соответственно.

В результате клинического обследования пациенток основной группы выявлено, что пролапс гениталий II степени был у 9 (22,5%), III степени – у 27 (67,5%), IV степени – у 4 (10,0%). Стрессовое недержание мочи было у 11 (27,5%) пациенток, смешанное недержание – у 29 (72,5%). Степень выраженности стрессового компонента недержания мочи была легкой – у 11 (27,5%) пациенток, средней - у 23 (57,5%), тяжелой – у 6 (15,0%) [3].

У 31(77,5%) пациентки основной группы наряду с симптомами пролапса гениталий и недержания мочи, были жалобы на ощущение сухости и зуда вульвы, бели, диспареунию. При осмотре на гинекологическом кресле, дополненном расширенной кольпоскопией, признаки атрофического вульвовагинита выявлены у 37 (92,5%) пациенток основной группы, у 7 (35,5%) пациенток контрольной группы при $p<0,05$.

Нефрологическая патология была у 3 (7,5%) пациенток в виде хронического пиелонефрита, хронического цистита, нефроптоза. В контрольной группе заболевания мочевыделительной системы выявлены у 2 (10,0%) женщин.

При оценке качества жизни пациенток с пролапсом гениталий и недержанием мочи показатель качества жизни был 8,3 балла, тогда как в контрольной группе – 3,2 балла.

В результате исследования гормонального профиля пациенток основной и контрольной групп получены следующие результаты (табл. 2):

Все данные по уровню гормонов находились в пределах нормы. Не отмечено значимых колебаний концентрации ФСГ, ЛГ, эстрогенов и андрогенов как основных маркеров эстрогенной недостаточности.

Достаточный уровень эстрадиола у пациенток с клиникой гипоэстрогении свидетельствует о преимущественном поражении рецепторного аппарата нижнего отдела мочеполового тракта, а не сниженной функцией эндокринных желез. Подобное состояние может быть вызвано родовыми травмами, возрастными инволютивными процессами в со-

Таблица 2

Уровень гормонов крови у пациенток с сочетанной патологией тазового дна (основная группа) и у здоровых (контрольная группа)

Гормон	ФСГ	ЛГ	Эстрадиол	Прогестерон	Тестостерон	ДГЭА	Кортизол
Единица измерения	МЕ/л	МЕ/л	нмоль/л	нмоль/л	нмоль/л	нг/дл	нмоль/л
Основная группа	53,02±8	29,61±5	0,048±0,02	1,18±0,6	0,99±5	121,47±7	481,34±4
Контрольная группа	35,06±7	27,55±9	0,050±0,03	1,43±0,5	0,59±8	86,39±5	163,77±7

четании с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, конституциональной слабостью соединительной ткани. В настоящий момент наиболее перспективным является изучение роли дисплазии соединительной ткани в генезе пролапса гениталий и недержания мочи у женщин [4].

При сочетании жалоб и клинических проявлений атрофического вульвовагинита мы назначали местную терапию эстрогенами длительностью от 10 дней до 21 дня. ЗГТ получила 31 (77,5%) пациентка основной группы. После курса терапии улучшение самочувствия отметили все пациентки, полное исчезновение симптомов заболевания – 28 (70,0%).

Заключение

1. Пациентки с пролапсом гениталий и недержанием мочи имеют значительное снижение качества жизни.

2. Частота климактерического синдрома у пациенток с пролапсом гениталий и недержанием мочи сопоставима с популяцией. При этом отличия гормонального фона у женщин без пролапса гениталий и пациенток с пролапсом гениталий и недержанием мочи отсутствуют.

3. Признаки атрофического вагинита служат показанием для назначения местных препаратов, содержащих эстрогены.

Литература

1. Балан, В.Е. Принципы заместительной гормонотерапии урогенитальных расстройств / В.Е. Балан. – Гинекология. – 2000. – Т. 2, № 5. – 140 с.
2. Дивакова, Т.С. Пролапс внутренних половых органов и стрессовое недержание мочи у женщин: патогенез, клиника, диагностика, современные подходы к лечению / Т.С. Дивакова, Е.А. Мицкевич. – Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2009. – № 5(05) – 21 с.
3. Мицкевич, Е.А. Распространенность пролапса гениталий и недержания мочи у женщин / Е.А. Мицкевич. – Материалы 63 итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – Витебск, ВГМУ. – 2011. – 47 с.
4. Роль дисплазии соединительной ткани в патогенезе пролапса гениталий и недержания мочи. /С.Н. Буянова [и др.] Росс. вест. акушера-гинеколога. – 2009. –№2 – 127 с.
5. Vaginal microflora in postmenopausal women on hormone replacement therapy / Gupta S. [et al.] Indian.J. Pathol. Microbiol. – 2006. – Vol. 49. – P. 457.
6. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors / Kendall A. [et al.] Ann. Oncol. – 2006. – Vol. 17. – P. 584.
7. Lowdose vaginally administred estrogens may enchance local benefitis os systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women on hormone therapy is effective for manging atrophic vaginitis / Palacios S. [et al.] Maturinas. – 2005. – Vol. 50. – P. 98–104.
8. Suckling, J. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women / Suckling J., Lethaby A., Kennedy R. Coch. Database Syst.Rev. –2006. –Vol. 18. – P. 1500.
9. Stan Grant [et al.] A Comparison of the Reproducibility and the Sensitivity to Change of Visual Analogue Scales, Borg Scales, and Likert Scales in Normal Subjects During Submaximal Exercise / Chest. 1999. Vol.116. – P. 1208–1217.

Поступила 21.11.2011 г.
Принята в печать 02.12.2011 г.

© КАЛЛАУР Е.Г., 2011

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ И 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 функционального состояния сердечно-сосудистой системы детей и юных спортсменов, гребцов на байдарках и каноэ, ранее часто болевших острыми респираторными инфекциями. Частые острые респираторные инфекции и связанные с ними патологические изменения в системе кровообращения воздействуют на активность функции сердца. Тип гемодинамического реагирования на дозированную физическую нагрузку преимущественно имел гиперкинетический характер как у детей, так и у подростков, ранее часто болевших острыми респираторными инфекциями, что можно расценить как синдром напряжения сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: *юные спортсмены, система кровообращения, частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление, пульсовое артериальное давление, минутный объем кровообращения, сердечный индекс.*

Abstract. The results of researches aimed at the determination of the cardiovascular system functional status of children and young sportsmen, kayaks and canoe oarsmen, having often been ill with acute respiratory infections earlier are presented. Frequent acute respiratory infections and connected with them pathological changes in the circulatory system influence the activity of heart functioning. The type of hemodynamic reaction to the dosed out physical activity was mainly of hyperkinetic character, both in children and in teen-agers, having often been ill with acute respiratory infections earlier, that may be regarded as effort syndrome of the cardiovascular system.

Адаптация к физической нагрузке осуществляется согласованной деятельностью многих органов и систем, в том числе системы органов дыхания, кровообращения, иммунной системы, системы нейроэндокринной регуляции [1, 3, 7]. Способность адаптироваться к воздействующему фактору без нарушения гомеостаза основных систем организма и срыва адаптационных механизмов может проявиться только при достаточно высоких адаптационных возможностях организма, при большом запасе функциональных резервов. Как показано многими исследованиями, физиологическая адаптация, как правило, протекает по антигипоксическому механизму [3-6, 10, 11]. К настоящему времени

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.*

накоплено достаточно сведений о комплексах антигипоксических реакций. Описаны и гомеостатические функциональные системы обеспечения потребностей организма в кислороде, а также общая функциональная система гомеостаза [4-6, 11]. Ведущими системами кислородного обеспечения являются сердечно-сосудистая и дыхательная система, а конечный антигипоксический эффект достигается, главным образом, за счет интенсификации их деятельности. Основными эффекторами сердечно-сосудистой и дыхательной систем являются, безусловно, следующие показатели: увеличение частоты дыхания, ударного объема сердца, частоты сердечных сокращений (ЧСС), минутного объема кровообращения (МО), артериального давления (АД), показателя сердечного индекса (СИ) [7]. Основной принцип антигипоксического механизма деятельности систем гемодинамики и органов дыхания - интенсификация деятельности эффекторов [3, 6, 7].

Целью данной работы было определение критериев ранней диагностики признаков дисфункции сердечно-сосудистой системы в покое и при нагрузке у детей и подростков, ранее часто болевших острыми респираторными инфекциями (ОРИ).

Методы

Проведено клиническое гематологическое биохимическое и молекулярно–генетическое обследование 411 детей и подростков, ранее часто болевших ОРИ, в возрасте от 6 до 18 лет (217 мальчиков и 194 девочки), которые были разделены на две клинические группы: I группа – 199 детей (107 мальчиков и 92 девочки), не занимавшихся спортом (средний возраст 6,4±0,72), II группа – 212 подростков (110 мальчиков и 102 девочки), юных спортсменов, гребцов на байдарках и каноэ (средний возраст 15,7±0,32). В обеих клинических группах были выделены группы детей и подростков, имевших признаки дисфункции сердечно-сосудистой системы: IA группа - 47 детей (35 мальчиков и 12 девочек), IIA группа – 147 подростков (81 мальчик и 66 девочек). Контрольная группа – 286 практически здоровых детей и подростков (182 мальчика и 104 девочки) в возрасте от 6 до 18 лет (средний возраст 11,6±0,26). Группы сопоставимы по возрасту и полу ($P<0,05$). До исследования было проведено предварительное обследование детей и подростков в Пинской детской поликлинике, включающее измерение артериального давления, ЭКГ-диагностику в 12 стандартных отведениях в покое и после нагрузки, эхокардиографию, общие исследования крови и мочи. Диагностику состояния сердечно-сосудистой системы у спортсменов осуществляли в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации кардиологов (США, 2007 г.). У всех обследованных пациентов изучали генеалогический анамнез, биологический анамнез, социальный анамнез, результаты проведенных клинических, лабораторных и функционально - диагностических исследований. Учитывались результаты опроса спортсменов, родителей детей и подростков и заполнение ими «Анкеты спортсмена», данные амбулаторных историй развития ребенка (форма 112/у), данные врачебных контрольных карт физкультурника и спортсмена (формы 061/у, 062/у). Функциональное состояние организма детей и подростков оценивали в покое и при дозированной физической нагрузке. Показатели физической работоспособности подростков устанавливали при проведении модифицированного велоэргометрического теста PWC170 (велоэргометр Tunturi E-433). Показатели физической работоспособности детей оценивали с использованием стандартных проб с дозированной мышечной нагрузкой (проба Мартинэ - Кушелевского). Гемодинамическую оценку системы кровообращения изучали по величине МО, л/мин: МО=УО×ЧСС. МО характеризует как инотропную, так и хронотропную функцию сердца. Исследование ударного объема (УО) сердца непрямым способом производили по формуле Старра: УО=101+0,5ПАД–0,6ДАД–0,6В, где В – возраст (в годах). Сердечный индекс (СИ, л/мин/м^2) – один из наиболее информативных параметров, характеризующих функциональное состояние левого желудочка сердца, рассчитывали по формуле: СИ = УИ×СС, где УИ (мл/м^2) – ударный индекс, рассчитываемый по формуле: УИ = УО/ППТ, где ППТ (м^2) – площадь абсолютной по-

верхности тела, которую определяли по формуле Дюбуа: ППТ=0,007184 ×МТ^{0,423}×ДТ^{0,725}, где МТ – масса тела (кг), ДТ – длина тела (см). По величине показателя СИ судили о типе гемодинамики у детей и подростков. Распределение спортсменов на группы проводили в зависимости от диапазона колебаний СИ и типа гемодинамики (ТГД); дети с гипокинетическим (ГП) типом гемодинамики (СИ у девочек 1,36-2,55 л/мин/м^2, СИ у мальчиков 1,39-2,55 л/мин/м^2); дети с эукинетическим (Э) типом гемодинамики (СИ у девочек 2,65-3,5 л/мин/м^2, СИ у мальчиков 3,0-3,9 л/мин/м^2); дети с гиперкинетическим (ГР) типом гемодинамики (СИ у девочек>3,51 л/мин/м^2, СИ у мальчиков>3,91 л/мин/м^2) [2,8]. Для оценки уровня функционирования системы кровообращения был использован адаптационный потенциал (АП, балл) по Р.М. Баевскому: АП = 0,011ЧСС + 0,014В + 0,009МТ – 0,009ДТ – 0,27 [2, 8]. Адаптационный потенциал служит для оценки уровня функционирования системы кровообращения: АП = 0,011ЧСС + 0,014В + 0,009МТ – 0,009ДТ – 0,27.

Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи пакета прикладных программ STATISTICA* (версия 6.0, Stat Soft, Inc., USA). Достоверность различий между количественными переменными определялась при нормальном распределении величин - t-критерием Стьюдента, а в случае негауссовых распределений признаков – с применением непараметрических методов при помощи U-критерия Манна-Уитни. При статистической обработке качественных признаков рассчитывали критерий χ2 с поправкой Йетса на непрерывность либо двусторонний вариант точного критерия Фишера. Для оценки взаимного влияния и связи между количественными и/или порядковыми признаками использовали корреляционный анализ и вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s) и его уровень значимости (Р).

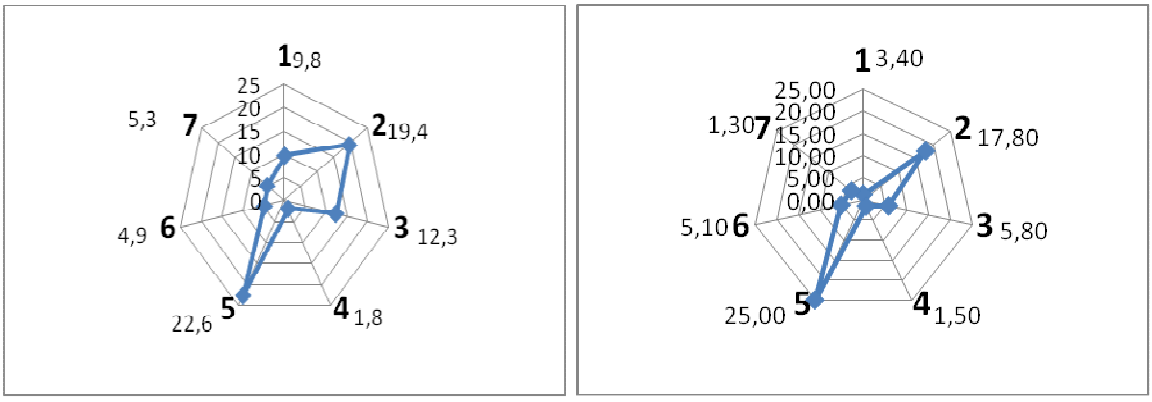
Результаты и обсуждение

При анализе предъявляемых при осмотре жалоб у детей группы IA (74,5%) достоверно более частыми, по отношению к контролю, были жалобы кардиального характера (χ^2=9,12, Р<0,05); на повышенную утомляемость – в 46,8% случаев, в группе контроля (18,9%) (χ^2=5,19, Р<0,05) и группе IB (25,6%) (ч^2=7,36, Р<0,05); снижение толерантности к физическим нагрузкам – в 29,8% случаев, контроль (6,1%) (χ^2=8,37, Р<0,05) и группе IB (12,7%) (χ^2=5,24, Р<0,05); головокружение – в 12,8% случаев, контроль (3,8%) (χ^2=3,42, Р<0,05) и группе IB (5,3%) (χ^2=4,32, Р<0,05). В 25,5% случаев жалобы у детей группы IA отсутствовали, контроль (56,1%) (χ^2=3,14, Р<0,05) и группе IB (12,5%) (χ^2=2,49, Р<0,05). В 87,8% случаев при осмотре юные спортсмены IIA группы предъявляли различные жалобы, относящиеся к функционированию сердечно-сосудистой системы, не предъявляли жалоб при осмотре 12,2% юных спортсменов IIA группы, а также все дети и подростки контрольной группы.

В результате исследований, в зависимости от диапазона колебаний величин сердечного индекса (СИ) и типа гемодинамики (ТГД), в ответ на физическую нагрузку, детей I группы условно разделили на три группы: первая – 67 детей (33,7%), с гипокинетическим типом гемодинамики (ГП), в том числе 31 мальчик (29,0%), 36 девочек (39,1%); вторая – 62 ребенка (31,1%), с эукинетическим типом гемодинамики (Э), в том числе 34 мальчика (31,8%), 28 девочек (30,4%); третья – 70 детей (35,2%), с гиперкинетическим типом гемодинамики (ГР), в том числе 42 мальчика (39,2%), 28 девочек (30,5%). Все дети IA группы, имевшие признаки дисфункции сердечно-сосудистой системы, относились к гиперкинетическому типу гемодинамики (100,0%). Дети IB группы, в зависимости от типа гемодинамики, распределились следующим образом: гипокинетический тип - 67 детей (33,7%), в том числе 31 мальчик (29,0%), 36 девочек (39,1%); эукинетический тип - 62 ребенка (31,1%), в том числе 34 мальчика (31,8%), 28 девочек (30,4%); гиперкинетический тип – 23 ребенка (8,4%), в том числе, 7 мальчиков (3,1%), 16 девочек (32,6%). Большинство детей контрольной группы имели параметры исходного эукинетического типа гемодинамики (72,3%);

дети контроля, с гиперкинетическим типом гемодинамики, составили 13,2%, с гипокинетическим типом гемодинамики – 14,5%. Все случаи статистически достоверны (P<0,05).

Сравнительный анализ показал, что наиболее высокие значения показателя СИ в покое наблюдались у детей IA группы - в среднем 4,1±0,3 л/мин/м^2 (контроль - 3,9±0,5 л/мин/м^2, процент отклонений – 4,9%), но разница статистически не достоверна (P>0,05). Значение показателя СИ в покое у детей IB группы в среднем составлял 3,7±0,3 л/мин/м^2 (контроль - 3,9±0,5 л/мин/м^2, процент отклонений – 5,1%) (P>0,05) (рисунок 1). В группе детей IA показатели ЧСС в покое были статистически достоверно ниже таковых в группе контроля (P<0,05) - в среднем 74,2±0,5уд/мин (контроль – 82,3±0,5 уд/мин, процент отклонений – 9,8%) (P<0,05). У детей IB группы показатели ЧСС в среднем были выше (83,4±0,5 уд/мин), чем у детей контроля (82,3±0,5 уд/мин), процент отклонений – 1,3%; (P>0,05) (рис. 1). Показатель САД в покое в I группе детей был ниже, по отношению к контролю, с достоверной разницей (P<0,05). САД в группе детей IA (114,4±0,5 мм рт. ст.) статистически достоверно был выше средних показателей у контроля (103,1±0,5 мм рт. ст., процент отклонений – 19,4%) (P<0,05). Показатель САД в группе детей IB (96,3±0,5 мм рт. ст.) статистически достоверно был ниже значений САД у контроля (контроль – 103,1±0,5 мм рт. ст., процент отклонений – 17,8%) (P<0,05) (рис. 1). Статистически достоверно снижение ДАД, по отношению к контролю, в группе детей IA (59,1±0,5 мм рт. ст.) (контроль – 67,4±0,5 мм рт. ст., процент отклонений – 12,3%) (P<0,05). Показатель ДАД в группе детей IB (63,5±0,5 мм рт. ст.) был относительно ниже, по отношению к контролю (67,4±0,5 мм рт. ст., процент отклонений – 5,8%), но разница статистически не достоверна (P>0,05) (рис. 1). Показатель ПАД в покое в среднем не имел внутригрупповых различий и соответствовал значениям ПАД контроля в обеих группах (рис. 1). Показатель минутного объема кровообращения (МО) в покое у детей группы IA (6,2±0,3л/мин) был статистически достоверно выше значений МО контроля (4,8±0,3 л/мин, процент отклонений – 22,6%) (P<0,05). Значение показателя МО у детей IB группы (3,6±0,3 л/мин) было статистически достоверно ниже значений показателя МО у детей контроля (4,8±0,3 л/мин), процент отклонений – 25,0% (P<0,05) (рис. 1).



а б

Рис. 1. Процентные отклонения основных функциональных показателей сердечно-сосудистой системы, отличных от контроля у детей, в зависимости от наличия признаков дисфункции сердечно-сосудистой системы: а) дети IA группы (n=47); б) дети IB группы (n=152).
1 - ЧСС, уд/мин; 2 - САД, мм рт. ст.; 3 - ДАД, мм рт. ст.; 4 - ПАД, мм рт. ст.;
5 - МО, л/мин; 6 - СИ, л/мин/м^2; 7 - ЖЕЛ, мл.

Снижение ЧСС в покое у детей с признаками дисфункции сердечно-сосудистой системы, при наличии изменений стандартной ЭКГ, непостоянных кардиальных жалоб, можно расценить как синдром напряжения сердечно-сосудистой системы. Высокие значения показателей МО, СИ, САД, снижение показателя ДАД в группе детей ІА, свидетельствуют о напряжении сократительной функции миокарда. Показатели центральной гемодинамики у детей, в зависимости от типа гемодинамики, приведены в таблице 1. САД у семилетних мальчиков группы ГР равнялось в среднем 112,2±3,4 мм рт. ст., а ДАД – 73,6±1,4 мм рт. ст., что статистически достоверно превышало аналогичные показатели у мальчиков группы ГП (93,6±2,1мм рт. ст. и 61,7±2,1 мм рт.ст. соответственно) (P<0,05). Показатели САД у девочек группы ГР (111,8±2,1 мм рт. ст.) также статистически достоверно превышали величины САД у девочек, имеющих гипокинетический тип гемодинамики (92,4±2,1мм рт. ст.) (P<0,05) (табл. 1). Исходя из этих данных, есть основание полагать, что высокие показатели САД у детей группы ГР могут быть обусловлены снижением пульсового артериального давления (ПАД), по нашим данным, умеренно связанного с величинами ударного объема крови (УО) (rs=+0,31), так как САД является одним из составляющих показателя УО. ЧСС у большинства обследованных мальчиков группы ГР равнялось в среднем – 94,3±1,8 уд/мин (в группе ГП – 84,2±1,1 уд/мин) (P<0,05); показатель ЧСС у девочек группы ГР (94,3±1,2 уд/мин) также выше показателя ЧСС у девочек группы ГП (88,3±1,0 уд/мин), с достоверной разницей (P<0,05) (табл. 1).

Изменения ЧСС являются одним из наиболее ранних индикаторов функционального состояния гемодинамики. Частые ОРИ и связанные с ними патологические изменения в

Таблица 1

Показатели особенностей кардиогемодинамического реагирования на дозированную физическую нагрузку детей I группы

Показатели	Группы ТГД					
	ГП		Э		ГР	
	Девочки (n=36)	Мальчики (n=31)	Девочки (n=28)	Мальчики (n=34)	Девочки (n=28)	Мальчики (n=42)
Частота сердечных сокращений, уд/мин M±m	88,3±1,0*	84,2±1,1*	90,2±1,4*	89,4±1,1*	94,3±1,2*	94,3±1,2*
Ударный объем крови, мл M±m	27,9±0,5*	29,1±0,5*	26,4±0,6	26,7±0,6*	26,2±0,5*	27,3±0,4*
Минутный объем кровообращения , л/мин M±m	2,9±0,1*	3,4±0,1*	2,7±0,1*	3,1±0,1*	2,4±0,1*	2,8±0,1*
Ударный индекс, мл/м^2 M±m	27,9±0,5	28,3±0,6*	28,1±0,7*	28,9±0,6*	29,2±0,7*	29,7±0,7*
Сердечный индекс, л/мин/м^2 M±m	1,9±0,1*	2,3±0,1	2,2±0,1*	2,2±0,3*	3,0±0,1*	3,1±0,1*
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. M±m	92,4±2,1	93,6±2,1*	93,4±2,1*	95,9±2,1*	111,8±2,1*	112,2±2,4*
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. M±m	60,8±0,7*	61,7±0,5*	62,7±1,1*	63,8±1,5*	72,6±1,3*	73,6±1,4*
Адаптационный потенциал, балл M±m	2,2±0,1*	2,3±0,1*	2,4±0,1*	2,4±0,1*	2,5±0,1*	2,9±0,1*

Примечание: * – P<0,05.

системе кровообращения воздействуют на активность основной функции сердца – сократительной. По показателям сократительной функции сердца, различия между группами статистически достоверно значимы. Так, УО у мальчиков группы ГР составил 27,3±0,4 мл, что на 6,1% меньше (P<0,05), чем у мальчиков группы ГП (29,1±0,5 мл); показатель УО у девочек группы ГР ниже показателя УО у девочек, имеющих гипокинетический тип гемодинамики (26,2±0,5 мл и 27,9±0,5 мл соответственно) (P<0,05) (табл. 1). Средние показатели МО у мальчиков группы ГП (3,4±0,1 л/мин) выше, чем у мальчиков группы ГР (2,8±0,1 л/мин), в той же мере, как и величина УО (на 8,2%) (P<0,05); в группе девочек разница также статистически достоверна (2,9±0,1 л/мин в группе ГП, 2,4±0,1 л/мин в группе ГР) (P>0,05) (табл. 1). Величина УИ у мальчиков группы ГР (29,7±0,7 мл/м^2) достоверно превышает аналогичные показатели мальчиков группы ГП (28,3±0,6 мл/м^2) (P>0,05); УИ у девочек группы ГП (27,9±0,5) был меньше показателя УИ девочек группы ГР, но разница статистически не достоверна (29,7±0,7 мл/м^2) (P>0,05) (табл. 1). Величина СИ (3,1±0,1 л/мин/м^2 и 2,3±0,1 л/мин/м^2 соответственно) также имела достоверное различие у мальчиков групп ГР и ГП, у мальчиков группы ГР превышая на 6,7% значения СИ у мальчиков ГП (P<0,05). У девочек группы ГР показатель СИ был достоверно выше показателя СИ девочек группы ГП (3,0±0,1 л/мин/м^2 и 1,9±0,1 л/мин/м^2 соответственно) (P<0,05) (табл. 1). Адаптационный потенциал сердечно-сосудистой системы у мальчиков в группе ГР свидетельствовал о напряжении механизмов регуляции сердца и сосудов (2,9±0,1балл) (табл. 1). Низкие показатели сердечного выброса у мальчиков группы ГР обусловлены соответствующим изменением величин, характеризующих сократительную функцию сердца, на фоне изменений ЧСС. Очевидно, частые ОРИ замедлили процесс естественного возрастного развития сердечно-сосудистой системы детей, часто болевших ОРИ, в том числе инотропной и хронотропной составляющей деятельности сердца.

Спортсмены IIA группы, с признаками дисфункции сердечно-сосудистой системы (n=147) чаще принадлежали к гиперкинетическому типу гемодинамики - 75 подростков (51,0%), в том числе, 50 мальчиков (61,7%), 25 девочек (37,9%); гипокинетическому - 57 подростков (45,6%), в том числе, 23 мальчика (28,4%), 34 девочки (51,5%); эукинетическому - 15 подростков (3,4%), в том числе, 1 мальчик (9,9%), 14 девочек (10,6%). Спортсмены IIB группы, без признаков дисфункции сердечно-сосудистой системы (n=65), в основном, принадлежали к эукинетическому типу гемодинамики - 50 подростков (76,9%), в том числе, 26 мальчиков (72,2%), 24 девочки (82,8%); гипокинетическому - 15 подростков (23,1%) типу гемодинамики, в том числе, 10 мальчиков (27,8%), 5 девочки (17,2%). В группе спортсменов IIA показатель СИ (5,1±0,1 л/мин/м^2) был статистически достоверно выше показателя СИ спортсменов группы IIB (3,6±0,1 л/мин/м^2), процент отклонений – 29,4%, (P<0,05). В группе спортсменов IIA показатель ЧСС в покое (79,5±0,4 уд/мин) статистически достоверно был выше показателя ЧСС в покое (62,1±0,4 уд/мин) у спортсменов группы IIB, процент отклонений – 21,9%, (P<0,05). Показатели САД и ДАД в покое также характеризовались возрастной изменчивостью и групповыми различиями. В группе IIA показатель САД в покое (119,8±0,5 уд/мин) был статистически достоверно выше показателя САД в покое (106,1±0,5 уд/мин) у спортсменов группы IIB, процент отклонений – 11,4% (P<0,05). Показатели ДАД у спортсменов, по отношению к контролю, также различались. В группе спортсменов IIA показатель ДАД в покое (61,8±0,5уд/мин) был ниже показателя ДАД в покое (66,3±0,5 уд/мин) у спортсменов группы IIB, процент отклонений – 2,3%, но разница статистически не достоверна (P>0,05). В группах спортсменов, в зависимости от наличия признаков дисфункции сердечно-сосудистой системы, показатель ПАД в покое статистически достоверно не различался (P>0,05); в группе IIA показатель ПАД в среднем был равен 49,6±0,5уд/мин, у спортсменов группы IIB - 47,3±0,5 уд/мин, процент отклонений – 4,6%. В группе спортсменов IIA показатель МО в покое был выше (8,0±0,3 л/мин), чем у спортсменов группы IIB (7,9±0,3 л/мин),

процент отклонений – 9,8%, но разница статистически не достоверна (P>0,05). Гиперкинетический тип гемодинамики чаще сопровождался увеличением потребности миокарда в кислороде, что предъявляет высокие требования к механизмам, ответственным за энергообеспечение сердечной деятельности и за выполнение сердцем внешней работы.

В группе спортсменов IIA показатель СИ (5,1±0,1 л/мин/м^2) был статистически достоверно выше показателя СИ спортсменов группы IIB (3,6±0,1 л/мин/м^2), процент отклонений – 29,4%, (P<0,05). В группе спортсменов IIA показатель ЧСС в покое (79,5±0,4 уд/мин) статистически достоверно был выше показателя ЧСС в покое (62,1±0,4 уд/мин) у спортсменов группы IIB, процент отклонений – 21,9%, (P<0,05). Показатели САД и ДАД в покое также характеризовались возрастной изменчивостью и групповыми различиями. В группе IIA показатель САД в покое (119,8±0,5 уд/мин) был статистически достоверно выше показателя САД в покое (106,1±0,5 уд/мин) у спортсменов группы IIB, процент отклонений – 11,4%, (P<0,05). Показатели ДАД у спортсменов, по отношению к контролю, также различались. В группе спортсменов IIA показатель ДАД в покое (61,8±0,5уд/мин) был ниже показателя ДАД в покое (66,3±0,5 уд/мин) у спортсменов группы IIB, процент отклонений – 2,3%, но разница статистически не достоверна (P>0,05). В группах спортсменов, в зависимости от наличия признаков дисфункции сердечно-сосудистой системы, показатель ПАД в покое статистически достоверно не различался (P>0,05); в группе IIA показатель ПАД в среднем был равен 49,6±0,5уд/мин, у спортсменов группы IIB - 47,3±0,5 уд/мин, процент отклонений – 4,6%. В группе спортсменов IIA показатель МО в покое был выше (8,0±0,3 л/мин), чем у спортсменов группы IIB (7,9±0,3 л/мин), процент отклонений – 9,8%, но разница статистически не достоверна (P>0,05).

Данные исследований показали, что у мальчиков и девочек всех групп все показатели, по отношению к состоянию покоя, при дозированной физической нагрузке, значительно разнятся, в зависимости от типа гемодинамики. У спортсменов с гиперкинетическим типом гемодинамики, в отличие от гипокинетического, статистически достоверно высокими были показатели МО: у девочек группы ГР - превышение МО на 74,3%, по отношению к девочкам группы ГП; у мальчиков группы ГР - превышение МО на 62,5%, по отношению к мальчикам группы ГП; превышение показателя СИ в группе мальчиков ГР, по отношению к мальчикам ГП, было зарегистрировано на 78,4%; превышение показателя СИ в группе девочек ГР, по отношению к девочкам ГП, зарегистрировано на 64,3% (P<0,05) (табл. 2). Полученные данные показывают, что, в покое, как для мальчиков, так и для девочек с эукинетическим и гиперкинетическим типом гемодинамики, в отличие от детей с гипокинетическим типом гемодинамики, характерна высокая внешняя работа сердца, особенно у детей с гиперкинетическим типом гемодинамики, что можно объяснить преобладанием у них величин САД (P<0,05). Учащение ЧСС во время нагрузки больше было характерно для девочек. Частота сердечных сокращений у девочек групп ГП, Э и ГР повышалась с первой минуты исследования и достигала максимума к концу пятой минуты нагрузки; у девочек группы ГП - с 76,2±2,5 уд/мин в покое до 168,6±4,0 уд/мин к концу нагрузки; у девочек группы Э - с 77,8±3,5 уд/мин до 165,7±5,4 уд/мин к концу нагрузки; у девочек группы ГР - с 82,3±1,9 уд/мин до 167,9±4,4 уд/мин к концу нагрузки. У мальчиков, группы ГП, показатель ЧСС во всех группах был ниже, чем у девочек к концу нагрузки (P<0,05) (табл. 2). Таким образом, при выполнении дозированной нагрузки, адаптация сердечно-сосудистой системы у девочек происходила, в основном, за счет повышения ЧСС. Повышение САД было типично при выполнении дозированной мышечной работы для мальчиков, по сравнению с девочками (P<0,05) (табл. 2). Таким образом, при выполнении дозированной нагрузки, адаптация сердечно-сосудистой системы у мальчиков происходила, в основном, не за счет учащения ЧСС, а за счет повышения УО. Физическая нагрузка уже с первой минуты (табл. 2) вызывала значительное повышение САД у мальчиков и девочек с раз-

Таблица 2

Показатели кардиогемодинамического реагирования на дозированную физическую нагрузку спортсменов 16-18 лет

Показатель	ТГД	Покой	Нагрузка			Восстановление	
			1 мин	3 мин	5 мин	5 мин	10 мин
ЧСС, уд/мин M±m	ГП (м)	73, 1±1,5	116,9±2,3*	145,1±3,0*	148,6±3,5*	111,2±4,5*	91,2±3,6*
	ГП (д)	76,2±2,5	122,8±3,1*	157,4±3,1*	168,6±4,0*	104,9±3,5*	86,5±2,6*
	Э (м)	75,4±2,5	121,1± 2,6*	148,6±3,2*	154,1±4,2*	117,2±3,8*	92,6±3,0*
	Э (д)	77,8±3,5	131,4±3,9*	146,8	165,7±5,4*	102,8±4,7*	84,3±4,0*
	ГР (м)	82,7±1,9	125,4±3,4*	136,3±4,1*	148,1±4,5*	116,2±3,7*	94,6±3,0*
	ГР (д)	82,3±1,9	143,2±2,8*	153,4±3,7*	167,9±4,4*	102,9±3,1*	85,1±2,3*
САД, мм рт. ст. M±m	ГП (м)	117,5±2,8	165,3±3,3*	169,8±3,9*	172,3±4,9*	136,8±3,8*	116,8±2,5*
	ГП (д)	111,3±3,6	144,7±4,1 *	152,6±4,1*	151,9±4,8*	128,3±4,1*	121,1±3,0*
	Э (м)	118,7±2,4	158,1±3,4*	170,2±2,5*	171,8±4,5*	136,3±3,7*	121,2±3,2*
	Э (д)	114,2±2,1	139,5±4,1*	151,7±4,5*	159,4±5,1*	124,2±3,6*	114,6±2,7*
	ГР (м)	127,8±1,5	159,6±3,1*	186,2±3,1*	189,3±5,2*	138,7±4,1*	125,2±3,1*
	ГР (д)	116,4±2,7	138,2±3,4*	157,4±3,3*	158,2±4,0*	125,1±3,0*	114,3±2,5*
ДАД, мм рт. ст. M±m	ГП (м)	69,2±2,5	76,5±2,1*	77,2±2,3*	77,3±2,1*	74,3±2,2*	72,4±1,8*
	ГП (д)	66,7±4,2	63,6±5,0*	62,1±4,9*	60,0±4,9*	69,2±5,3*	67,6±4,7*
	Э (м)	70,2±1,5	74,2±1,5*	75,2±1,7*	75,2±1,6*	67,4±1,8*	69,2±1,8*
	Э (д)	64,5±2,5	62,8±3,6*	62,3±4,1*	73,4±3,9*	64,8±3,5*	66,1±2,5*
	ГР (м)	65,9±1,8	66,2±1,5*	67,2±1,7*	66,7±2,1*	69,1±1,8*	65,8±1,4*
	ГР (д)	63,9±3,5	59,8±4,5*	61,4±3,9*	59,9±5,1*	64,9±7,3*	62,8±3,6*
МО, л/мин M±m	ГП (м)	4,2±0,7	6,6±0,9*	7,7±0,8*	8,75±0,7*	5,65±0,6*	4,62±0,5*
	ГП (д)	3,8±0,6	7,3±0,8*	8,2±0,8*	9,2±1,3*	5,1±0,4*	4,2±0,4*
	Э (м)	5,5±0,6	7,8±0,9*	8,7±0,8*	10,2±1,8*	6,5±0,8*	5,3±0,5*
	Э (д)	4,8±0,6	8,6±0,5*	8,7±0,9*	8,9±0,7*	6,7±0,8*	5,1±0,4*
	ГР (м)	7,2±0,7	10,4±0,7*	12,1±1,3*	13,1±1,4*	8,7±1,2*	7,1±0,5*
	ГР (д)	6,2±0,3	9,7±0,8*	11,2±0,8*	12,1±0,9*	7,8±0,7*	6,7±0,8*
СИ, л/мин/м^2 M±m	ГП (м)	2,4±0.3	4,8±0.5*	4,9±0,6*	6,8±0,4*	3,4±0,5*	2,8±0,4*
	ГП (д)	2,5±1,0	4,5±0,3*	5,3±0,4*	6,8±0,5*	3,4±0,6*	2,6±0,4*
	Э (м)	3,4±0,3	5,3±0,7*	7,0±0,7*	8,0±0,9*	4,4±0,5*	3,5±0,4*
	Э (д)	3,4±0,3	5,6±0,4*	6,0±0,3*	7,2±0,4*	4,5±0,6*	3,2±0,4*
	ГР(м)	4,3±0.3	8,0±0,4*	9,1±0,5*	10,3±0,6*	5,0±0,5*	4,1±0,2*
	ГР (д)	3,9±0,5	8,2±0,8*	8,6±0,7*	9,5±0,8*	5,2±0,7*	4,2±0,3*

Примечание: м – мальчики, д – девочки; ТГД – тип гемодинамического реагирования; ГП - гипокинетический тип гемодинамического реагирования; Э - эукинетический тип гемодинамического реагирования; ГР – гиперкинетический тип гемодинамического реагирования; все показатели * – $P<0,05$.

личными типами гемодинамики. Эти изменения у мальчиков носили более выраженный характер, как в группах ГР, Э, так и в группе ГП. Соответственно, САД, по сравнению с состоянием покоя, повышалось при нагрузке, у мальчиков группы ГП с 117,5±2,8 мм рт. ст. до 165,3±3,3 мм рт. ст., у мальчиков группы Э, с 118,7±2,4 мм рт. ст. до 158,1±3,4 мм рт. ст., у мальчиков группы ГР, с 127,8±1,5 мм рт. ст. до 159,6±3,1 мм рт. ст. к концу первой минуты нагрузки и продолжало увеличиваться до максимальных цифр к концу пятой минуты исследования. В группах девочек цифры САД также повышались с первой минуты нагрузки, но были ниже, по сравнению с цифрами САД у мальчиков; у девочек группы ГП регистрировалось повышение САД с 111,3±3,6 мм рт. ст. в покое до 144,7±4,1 мм рт. ст. на первой минуте нагрузки, у девочек группы Э – с 114,2±2,1 мм рт. ст. до 139,5±4,1 мм рт. ст. на первой минуте нагрузки; у девочек группы ГР – с 116,4±2,7 мм рт. ст. до 138,2±3,4 мм рт. ст. на первой минуте нагрузки. Достигнув максимума к третьей минуте нагрузки, цифры САД у девочек практически не изменялись до конца пробы (табл. 2). Высокие цифры СИ, при нагрузке, по сравнению с состоянием покоя, регистрировались у подростков группы ГР, имевших гиперкинетический тип гемодинамики; у мальчиков группы ГР - с 4,3±0.3 л/мин/м^2 в покое до 8,0±0,4 л/мин/м^2 на первой минуте нагрузки; у девочек группы ГР - с 3,9±0,5 л/мин/м^2 в покое до 8,2±0,8 л/мин/м^2 на первой минуте нагрузки; высокие цифры СИ сохранялись на высоких цифрах до конца нагрузки у подростков группы ГР (табл. 2). Подростки, имевшие эукинетический тип гемодинамики, также имели более высокие величины МО при дозированной физической нагрузке; у девочек группы Э превышение МО, по отношению к девочкам ГП, зарегистрировано на 26,8% (P<0,05); у мальчиков группы Э превышение МО регистрировалось на 38,1%, по отношению к мальчикам группы ГП (P<0,05) (табл. 2).

Высокие цифры СИ у детей с гиперкинетическим типом гемодинамики обеспечивают работу сердечной мышцы в наименее экономичном режиме и компенсаторные возможности сердца ограничены.

Заключение

1. Установлено, что важнейшим критерием ранней диагностики признаков дисфункции сердечно-сосудистой системы у детей и подростков групп IA и IIA, в отличие от их здоровых сверстников, являлись жалобы кардиального характера (P<0,05).

2. Установлено, что у детей и юных спортсменов, ранее часто болевших ОРИ, имевших признаки дисфункции сердечно-сосудистой системы, в отличие от их здоровых сверстников, превалировал гиперкинетический тип гемодинамического ответа на дозированную физическую нагрузку (P<0,05).

3. У детей и юных спортсменов, ранее часто болевших ОРИ, имевших признаки дисфункции сердечно-сосудистой системы, в отличие от их здоровых сверстников, были повышены показатели частоты сердечных сокращений (P<0,05), систолического артериального давления (P<0,05); отмечался значительный рост параметров ударного объема крови (P<0,05), минутного объема кровообращения (P<0,05).

4. Наличие гиперкинетического типа гемодинамики у спортсменов создает дополнительную нагрузку для сердечно-сосудистой системы; достижение высоких спортивных результатов у спортсменов с гиперкинетическим типом гемодинамики возможно за счет значительного напряжения адаптационных механизмов.

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

6. При отборе детей и подростков, ранее часто болевших ОРИ, в спорт необходимо учитывать наличие жалоб кардиального характе-

ра, особенности гемодинамического реагирования сердечно-сосудистой системы на дозированную физическую нагрузку и использовать индивидуальный подход к каждому ребенку.

Литература

1. Ахметов, И.И. Использование ДНК-технологий для реализации концепции спортивно-ориентированного физического воспитания учащихся школ г. Набережные Челны / И.И. Ахметов, И.В. Астратенкова, А.И. Комкова, В.А. Рогозкин, В.К. Бальсевич. - М.: Физическая культура: воспитание, образование, тренировка. – 2006. - №1. – С.5-8.
2. Баевский, Р.М. Актовая речь. Теоретические и прикладные аспекты оценки и прогнозирования функционального состояния организма при действии факторов длительного космического полета / Р.М. Баевский // Институт медико-биологических проблем РАН. – 2005. - С. 38-42.
3. Беляева, Л. М., Ростовцев, В. Н., Купцевич, Н. В., Король, С. М., Хрусталева, Е. К. Структурная модель прогнозирования ранних форм артериальной гипертензии у детей и подростков (клинико-генетическое исследование; 10-летний катамнез) / Л.М. Беляева, В. Н. Ростовцев, Н. В. Купцевич, С. М. Король, Е. К. Хрусталева. -М.: БелМАПО. «Медицинская панорама».- № 1.- 2003.- С. 12-15.
4. Вахитов, Х.М. Повторные острые респираторные заболевания как фактор риска развития дислипидемий у детей/ Х.М. Вахитов, О.И. Пикуза. - М.: Педиатрия. -№ 5. -2004. -С. 35-37.
5. Вельтищев, Ю.Е. Экологически детерминированная патология детского возраста / Ю.Е. Вельтищев. - М.: Рос.вестн. перинатологии и педиатрии.-1996.- № 2.- С. 5 – 12.
6. Воробьева, В. Н., Воробьев, Р. И. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе болезней системы кровообращения // Бюллетень СО РАМН. – 2005.- №4(118) - С. 24-32.
7. Дегтярева, Е.А. Подходы к прогнозированию стрессорной кардиомиопатии у юных спортсменов олимпийского резерва и обоснование методов протекции / Е.А. Дегтярева [и др.] // Междунар. медиц. журнал. - 2002. - № 6. - С. 521-526.
8. Дубровский, В.И. Валеология. Здоровый образ жизни / В.И. Дубровский. - RETORIKA-A. – 2001. – 560 с.
9. Lerou, P. H. Low respiratory tract infections in children/ P. H. Lerou. - M.: Current Opinion in Pediatrics.- 2001.- Vol. 13.- P. 200–206.
10. Martin, G. M. Genetic engineering of mice to test the oxidative damage theory of aging / G. M. Martin. - M.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 2005. -Vol. 1055. - P. 26–34.
11. Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, D. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease / M. Valko, D. Leibfritz, D. Moncol et al. - M.: Int. J. Biochemist. Cell. Biol. 2007. - Vol. 39.- P. 44–84.

Поступила 12.10.2011 г.
Принята в печать 02.12.2011 г.

© КАЛЛАУР Е.Г., 2011

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ И 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 лабораторных показателей состояния сердечно-сосудистой системы у детей и юных спортсменов, гребцов на байдарках и каноэ, ранее часто болевших острыми респираторными инфекциями, при отборе в спортивные секции. У большинства детей и подростков, имевших признаки дисфункции сердечно-сосудистой системы, диагностированы низкие уровни гемоглобина, высокие уровни общей креатинфосфокиназы, аспартатаминотрансферазы в крови до нагрузки. Установлен вклад генетических полиморфизмов GSTT1 (del), GSTM1 (del), GPX1 (Pro198Leu), MTHFR (C677T) в реализацию риска сердечно-сосудистой патологии у юных спортсменов, ранее часто болевших острыми респираторными инфекциями.

Ключевые слова: *юные спортсмены, общая креатинфосфокиназа, аспартатаминотрансфераза, гемоглобин, генетические полиморфизмы.*

Abstract. The results of researches aimed at determining the laboratory findings of the cardiovascular system state in children and young sportsmen, kayaks and canoe oarsmen, having often been ill with acute respiratory infections earlier, on selection for inclusion into sports sections are presented. In the majority of children and teen-agers, who had the signs of cardiovascular system dysfunction, low levels of hemoglobin, high levels of general creatine phosphokinase and aspartate aminotransferase in blood before load were diagnosed. The contribution of genetic polymorphisms GSTT1 (del), GSTM1 (del), GPX1 (Pro198Leu), MTHFR (C677T) to the realization of cardiovascular pathology risk in young sportsmen having often been ill with acute respiratory infections earlier was also determined.

Доказано, что интенсификация тренировочных и соревновательных нагрузок является фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССЗ) у людей, имеющих определенные генетические полиморфизмы ферментов биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты, фолатного цикла, необходимых для защиты клеток и тканей от воздействия повреждающих факторов внешней среды [4, 5]. По данным различных авторов, гребцы на байдарках и каноэ составляют группу риска по формированию патологического спортивного сердца [1, 8, 9]. Частота информативных аллелей и генотипов, значимых при спортивном отборе, в разных популяциях отличается, поэтому исследования индивидуальной чувствительности организма должны проводить-

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.*

ся на наиболее уязвимой к негативным воздействиям окружающей среды, популяции детей, часто болевших ОРИ [2]. Существует высокая вероятность отбора в спорт высоких достижений детей, ранее часто болевших ОРИ, составляющих значительную прослойку в детской популяции, от 15 до 75%, в зависимости от региона проживания, возраста [2, 7]. Частые ОРИ, по мнению ряда авторов, могут являться предиктором развития стресс-индуцированных органных изменений под влиянием высоких физических нагрузок [3, 6].

Пол, возраст, спортивный стаж, генетические детерминанты неоднозначности адаптационного ответа у спортсменов различных специализаций, генетические факторы риска МФЗ являются «немодифицируемыми», т.е. не подлежащими обычному медицинскому контролю, факторами риска развития патологии ССЗ у спортсменов [3]. К генетическим факторам риска развития патологии ССЗ относится, прежде всего, полиморфизм генов, отвечающих за взаимодействие организма с внешней средой («гены внешней среды»), за клеточный рост, процессы тканевого гомеостаза и клеточного метаболизма, функции эндотелия, процессы апоптоза и процессы старения [5, 6, 9]. Ранняя диагностика не модифицируемых факторов риска ССЗ при отборе детей в спортивные секции в практической медицине применяется редко. Так называемые «модифицируемые» факторы, т.е. факторы, поддающиеся диагностике и медицинскому контролю, в процессе тренировок и в процессе динамического наблюдения являются также недостаточно изученными.

Целью данной работы было определение с помощью лабораторных, в том числе молекулярно–генетических, методов, факторов риска развития сердечно – сосудистой патологии у юных спортсменов, ранее часто болевших острыми респираторными инфекциями (ОРИ).

Методы

В исследовании участвовали 212 юных спортсменов 10-18 лет (средний возраст 15,7±0,32), ранее часто болевших ОРИ, учащихся РЦОП по гребле на байдарках и каноэ, СДЮШОР по гребным видам спорта г. Пинска (группа II). Дополнительная III клиническая группа была сформирована из 100 спортсменов высокой квалификации, гребцов на байдарках и каноэ, имевших установленную патологию сердечно-сосудистой системы (средний возраст 24,7±0,32). В составе II группы - 110 мальчиков (51,9%), 102 девочки (48,1%). У 147 обследованных подростков (69,3%) (группа IIA), в том числе, у 81 мальчика (55,1%) и 66 девочек (44,9%) на этапе до проведения исследования были диагностированы изменения в сердечно-сосудистой системе, расцененные нами как пограничные (наличие единичных, непостоянных жалоб кардиального характера; умеренная синусовая (тахи) брадиаритмия; приглушенность I тона на верхушке сердца; изменения стандартной ЭКГ - высота зубца Т превышала 2/3 высоты зубца R в V2-V6) [2]. Во IIB группе, состоящей из 65 подростков (30,7%), в том числе, 36 мальчиков (55,4%) и 29 девочек (44,6%), изменения в сердечно-сосудистой системе не диагностированы. В составе контрольной группы – 154 подростка 10-18 лет (средний возраст 12,4±0,38), в том числе 63девочки (40,9%), 91мальчик (59,1%); эпизодически болеющих ОРИ, на момент осмотра здоровых (1, 2 группа здоровья), занимающихся оздоровительной физической культурой в образовательных учреждениях, не занимающихся спортом, группа сформирована путем случайного отбора. Дополнительная контрольная группа состояла из 80 взрослых практически здоровых людей (43 мужчины и 37 женщин) в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст 22,8±0,29), не занимавшихся спортом. Группы сопоставимы по возрасту и полу (P>0,05). Всем пациентам были проведены общие клинические и ДНК - исследования. Клинические гематологические исследования проводились по стандартным методикам, с определением показателей гемоглобина (г/л), эритроцитов (10^{12}/л), лейкоцитов (10^{9}/л), СОЭ (мм/час) в периоды до нагрузки и после нагрузки с использованием гематологического анализатора «Микрос-60», (Micros, Франция). Клинические биохимические исследования у юных спортсменов включали определение донагру-

зочных и постнагрузочных показателей в сыворотке крови ферментов общей креатинфосфокиназы (КФК) (Ед./л), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) (МЕ/л), с использованием настольного биохимического автоматизированного спектрофотометра PV1251C (СОЛАР) и стандартного набора реактивов УП ХОХ ИБОХ НАН Беларуси. Всем пациентам были проведены молекулярно - генетические исследования. В качестве источника геномной ДНК использовались эпителиальные клетки буккального эпителия. Выделение геномной ДНК осуществляли перхлоратным методом с последующей преципитацией ДНК 96% этанолом. В работе использовались высокочувствительные методы молекулярной генетики: ПЦР (полимеразная цепная реакция), ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов). ПЦР проводилась по стандартным методикам на автоматических термоциклерах Biometra (Biometra, Germany) с дальнейшим электрофоретическим разделением продукта ПЦР и гель – документированием в проходящем ультрафиолетовом свете при помощи трансиллюминатора, с применением цифровой компьютерной видеосъемки на приборе GDS-8000 («UVP», США). Гены GSTT1(del) и GSTM1(del) анализировались на наличие либо отсутствие делеции («+» функциональный генотип; «00» нулевой генотип) методом ПЦР. Генотипирование полиморфизма Pro198Leu гена GPX1 проводилось методом ПЦР - ПДРФ. После амплификации, продукт ПЦР, размером 148 п. н., подвергали гидролизу с 5 единицами эндонуклеазы Dde I («New England BioLabs»). Генотипирование полиморфизма C677T гена MTHFR осуществлялось методом ПЦР – ПДРФ, с последующим гидролизом продукта ПЦР, размером 130 п. н., с 4 единицами эндонуклеазы Taq I («New England BioLabs»). Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи пакета прикладных программ STATISTICA* (версия 6.0, Stat Soft, Inc., USA). Достоверность различий между количественными переменными определялась при нормальном распределении величин - t-критерием Стьюдента, а в случае негауссовых распределений признаков – с применением непараметрических методов при помощи U-критерия Манна-Уитни. При статистической обработке качественных признаков рассчитывали критерий $\chi 2$ с поправкой Йетса на непрерывность, либо двусторонний вариант точного критерия Фишера. Для оценки взаимного влияния и связи между количественными и/или порядковыми признаками использовали корреляционный анализ и вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s) и его уровень значимости (P). Тестирование распределения частот генотипов на соответствие равновесию Харди-Вайнберга в изучаемых группах проводили с помощью критерия $\chi 2$. Анализ взаимодействий генотип-среда проводился путем сопоставления величин отношения шансов (OR), рассчитанных для индивидуальных генотипов в группах, стратифицированных по критерию наличия или отсутствия средового фактора риска, с 95% доверительными интервалами (CI). За значимый принимали уровень достоверности $P<0,05$.

Результаты и обсуждение

Среднее содержание гемоглобина в крови спортсменов 10-18 лет было выше популяционных значений; среднее содержание гемоглобина в крови девочек составило 146,68±0,18 г/л (у девочек контроля - 134,92±0,19 г/л, $P<0,05$), у мальчиков – 152,37±0,15 г/л (у мальчиков контроля- 137,57±0,21 г/л, $P<0,05$). Среднее содержание гемоглобина в крови у спортсменов IIA группы с изменениями сердечно-сосудистой системы (134,8±0,1г/л) было статистически достоверно ниже аналогичного показателя у спортсменов IIB группы, без изменений сердечно-сосудистой системы (148,3±0,1г/л), процент отклонений – 9,1% ($P<0,05$) (рис. 1). Высокий уровень гемоглобина в крови спортсменов без изменений сердечно-сосудистой системы является адаптационным фактором, свидетельствуя о повышенной дыхательной функции крови систематически тренирующихся детей.

Среднее содержание эритроцитов в крови спортсменов 10-18 лет также было статистически достоверно выше популяционных значений; среднее содержание эритроцитов в

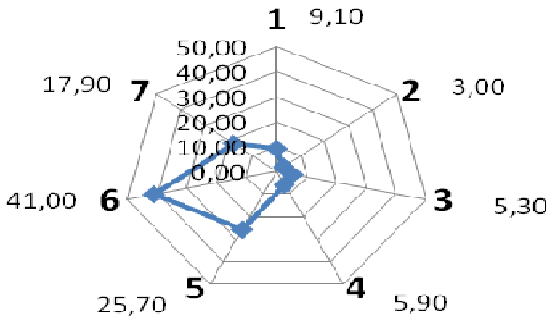


Рис. 1. Процентные отклонения основных гематологических и биохимических показателей у юных спортсменов, имевших признаки дисфункции сердечно-сосудистой системы, от показателей здоровых сверстников:
1 - Гемоглобин, г/л; 2 - Эритроциты, 10^{12}/л; 3 - Лейкоциты, 10^9/л; 4 - СОЭ мм/час; 5 – Общая КФК, Ед./л; 6 - Лактат, ммоль/мл; 7 - АсАТ, МЕ/л.

крови девочек, равное 4,89±0,12×10^9/л, выше соответствующих показателей у девочек контроля (4,16±0,17×10^9/л) (P<0,05), у мальчиков – 5,95±0,13×10^9/л, также выше соответствующих показателей у мальчиков контроля (4,67±0,14×10^9/л) (P<0,05). Среднее содержание эритроцитов в крови у спортсменов IIA группы (4,26±0,15×10^9/л) соответствовало уровню показателя эритроцитов в крови у спортсменов IIB группы (4,39±0,15×10^9/л), процент отклонений – 3,0% (P>0,05) (рис. 1). Высокий уровень эритроцитов в крови спортсменов является адаптационным фактором, свидетельствуя о состоянии транспортной функции крови.

Среднее содержание лейкоцитов в крови спортсменов 10-18 лет было ниже соответствующих показателей в группе контроля, но разница была статистически не достоверна (P>0,05). У девочек спортсменок среднее содержание лейкоцитов в крови было 5,93±0,12×10^9/л, у девочек контроля - 6,38±0,12×10^9/л; у мальчиков спортсменов – 5,62±0,15×10^9/л, что ниже среднего содержания лейкоцитов в крови мальчиков контроля (6,47±0,15×10^9/л). Среднее содержание лейкоцитов в крови у спортсменов IIA группы (6,24±0,15×10^9/л) было выше значений показателя лейкоцитов в крови у спортсменов IIB группы (5,91±0,15×10^9/л), процент отклонений – 5,3%, но разница статистически не достоверна (P>0,05) (рис. 1). Снижение содержания лейкоцитов в крови спортсменов свидетельствует о повышенном потреблении лейкоцитов при повышенных тренировочных нагрузках.

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) у спортсменов 10-18 лет в целом статистически достоверно была ниже соответствующих данных контрольной группы; у девочек спортсменок, СОЭ в среднем была равна 8,92±0,15 мм/час, что ниже соответствующих показателей в группе девочек контроля (9,74±0,15 мм/час) (P<0,05), у мальчиков спортсменов – 7,26±0,15 мм/час, что также ниже показателей СОЭ в группе контроля (9,38±0,15 мм/час) (P<0,05). Средняя величина СОЭ у спортсменов IIA группы (6,72±0,15 мм/час) соответствовала уровню СОЭ в крови у спортсменов IIB группы (7,14±0,15 мм/час), процент отклонений – 5,9% (P>0,05) (рис. 1). Снижение СОЭ в крови спортсменов – косвенное свидетельство возможного дефицита железа в эритроцитах.

О метаболических нарушениях в сердечной мышце судили по биохимическим показателям ферментативной активности. Измене-

ния спектра ферментативной активности, по результатам клинико-биохимического исследования крови, были выявлены в 24,0% случаев у спортсменов IIA группы; у спортсменов IIB группы – в 11,2% случаев, процент отклонений – 12,8% (P<0,05).

Ответная реакция на физическую нагрузку (функциональная проба PWC170) сопровождалась увеличением уровня общей креатинфосфокиназы (КФК) у спортсменов II группы, по сравнению с контрольной группой; но разница статистически не достоверна (P>0,05). Уровень общей КФК натощак в сыворотке крови спортсменов IIA группы (124,3±0,5 Ед./л) был достоверно выше уровня общей КФК в сыворотке крови спортсменов IIB группы (92,3±0,5 Ед./л), процент отклонений – 25,7% (P<0,05) (табл. 1).

Физические нагрузки у спортсменов II группы сопровождались повышением активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) на 34,8% (контроль – 14,6%) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) на 62,4% (контроль - 19,1%), но данное увеличение статистически не достоверно (P>0,05). Высокая активность АсАТ в сыворотке крови натощак регистрировалась у спортсменов IIA группы (0,68±0,05 МЕ/л), что достоверно выше аналогичных показателей во IIB группе (0,56±0,05 МЕ/л), процент отклонений – 17,9% (P<0,05) (рис. 1).

Таблица 1

Показатели уровня активности общей креатинфосфокиназы в сыворотке крови у спортсменов, в зависимости от нагрузки (функциональная проба PWC170)

Группы наблюдения	Уровень общей КФК в сыворотке крови, Ед./л (M±m)		
	Натощак	Восстановление (через 6 часов после нагрузки)	Восстановление (через 12 часов после нагрузки)
Спортсмены IIA группы	124,3±0,5*	224,5±0,5*	163,7±0,5*
Спортсмены IIB группы	92,3±0,5	156,8±0,5	93,6±0,5

Примечание: * – P<0,05.

Для спортсменов IIB группы было характерно временное повышение активности общей КФК в сыворотке крови после нагрузки и восстановление до исходного уровня (через 6 часов после нагрузки – в среднем 156,8±0,5 Ед./л, через 12 часов – исходный уровень) (табл. 1). Для спортсменов IIA группы было характерно статистически достоверное долговременное увеличение активности общей КФК в сыворотке крови спортсменов и отсутствие восстановления до исходного уровня перед следующей тренировкой (через 6 часов после нагрузки – в среднем 224,5±0,5 Ед./л, через 12 часов – в среднем 163,7±0,5 Ед./л)

Повышение активности ферментов общей КФК, АлАТ, АсАТ у юных спортсменов в сыворотке крови как ответная реакция на физическую нагрузку (функциональная проба PWC170), свидетельствует о высокой степени активности процессов липопероксидации у юных спортсменов. Лабораторные данные спортсменов группы IIA статистически достоверно (P<0,05) отличались (в 24,0% случаев) скоростью накопления и утилизации лактата, высокой активностью общей КФК и АсАТ, снижением уровня гемоглобина в единице объема крови, что является признаком дезадаптации системы кровообращения, окис-

лительных повреждений биомембран, косвенным признаком сидеропении. Полученные данные не имели половых различий (P>0,05).

Установлены различной степени изменения кардиоспецифических гематологических биохимических показателей у 67,9% спортсменов III группы, в том числе наиболее повышенные показатели наблюдались у спортсменов в первые восемь лет активной деятельности в спорте высоких достижений (P<0,05). Активность общей КФК в покое у спортсменов III группы (57,6%), имевших стаж в спорте до 8 лет, в среднем составляла в сыворотке крови 256,5±7,8 Ед./л, что значительно превышало значения нормы (процент отклонений – 32,5%). С увеличением продолжительности профессиональной деятельности в спорте высоких достижений (8-15 лет) отмечалось достоверное снижение активности общей КФК (процент отклонений - 25,8%). Спортивная деятельность свыше 15 лет характеризовалась незначительным превышением активности общей КФК, по отношению к норме (процент отклонений – 14,3%), что объясняется адаптационными реакциями систем организма к нагрузкам субмаксимальной мощности (рис. 2). Значения показателей активности трансаминаз, с увеличением стажа в спорте высоких достижений (свыше 8 лет) снижались. Так, средняя активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в сыворотке крови у спортсменов, профессионально занимавшихся греблей на байдарках и каноэ менее 8 лет, равнялась 68,0±0,02 МЕ/л (процент отклонений от показателей нормы – 70,0%) (рис. 2).

У спортсменов, имевших спортивный стаж 8-15 лет, средняя активность АсАТ в сыворотке крови составила 51,0±0,08 МЕ/л (процент отклонений от показателей нормы – 27,5%). У спортсменов, имевших стаж в спорте высоких достижений более 15 лет, активность АсАТ в среднем составляла 40,0±0,02 МЕ/л (процент отклонений от показателей нормы – 0%) (рис. 2). У 24,8% спортсменов III группы со стажем в спорте до 8 лет активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) в сыворотке крови соответствовала норме (рис. 2). Активность АлАТ в сыворотке крови с увеличением продолжительности стажа в спорте высоких достижений (8-15 лет) незначительно увеличивалась, по отношению к норме (процент отклонений - 8,6%). Наиболее выраженные изменения активности АлАТ были отмечены у лиц со спортивным стажем более 15 лет (процент отклонений от показателей нормы - 15,2%) (рис. 2). Наличие повышенных уровней общей креатинфосфокиназы, аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови спортсменов можно считать критерием ранней диагностики состояния дисфункции сер-

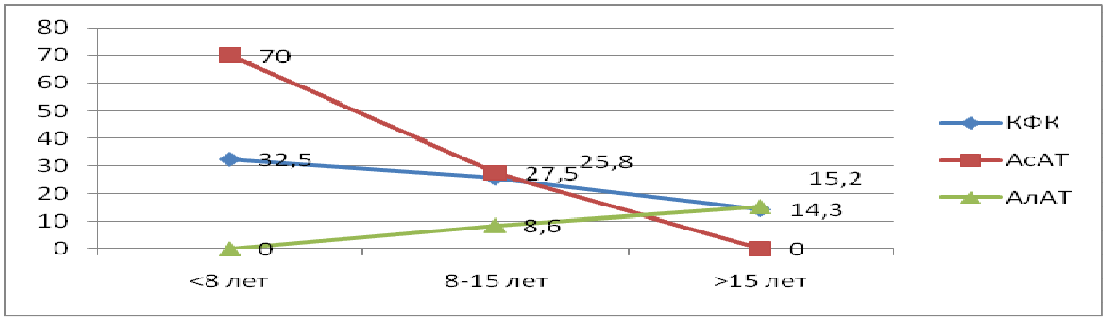


Рис. 2. Процентные отклонения от нормы кардиоспецифических показателей в сыворотке крови у спортсменов, имевших установленную патологию сердечно-сосудистой системы, в зависимости от продолжительности спортивного стажа.
Примечание: достоверность всех показателей по сравнению с нормой P<0,05;
КФК (Ед./л); АсАТ (МЕ/л); АлАТ (МЕ/л).

дечно-сосудистой системы у спортсменов, имевших спортивный стаж до 8 лет.

Установлено повышение частоты наследования комбинации нулевых генотипов генов ферментов второй фазы биотрансформации ксенобиотиков глутатион S-трансфераз GSTT1(00) и GSTM1(00), гетерозиготного низко активного генотипа гена фермента антиоксидантной системы GPX1 (198ProLeu) у детей группы IA, по отношению к контролю (χ^2=41,55; OR=7,07; 95%CI=3,66-13,62; P<0,05) (табл. 2). Отношения шансов развития дисфункции сердечно-сосудистой системы у детей IA группы, носителей комбинации нулевых генотипов генов ферментов второй фазы биотрансформации ксенобиотиков GSTT1(00), GSTM1(00), низко активного генотипа гена фермента антиоксидантной системы глутатионпероксидазы 1 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 GSTT1(00) и GSTM1(00), гетерозиготного низко активного генотипа 198ProLeu гена GPX1 у юных спортсменов IIA группы, по отношению к контролю (χ^2=18,18; OR=3,38; 95%CI=1,89-6,04; P<0,05); носительство данной комбинации генотипов повышало отношения шансов развития дисфункции сердечно-сосудистой системы в 3,38 раза, по отношению к группе контроля, что можно считать фактором риска развития дисфункции сердечно-сосудистой системы у юных спортсменов IIA группы (табл. 2).

Наследование низко активных генотипов 677TT гена фермента фолатного цикла MTHFR, 198 LeuLeu гена GPX1, в комбинации с нулевыми генотипами GSTT1(00) и GSTM1(00) являлось фактором риска развития патологии сердечно-сосудистой системы у спортсменов, по отношению к контролю (χ^2=12,41; OR=2,55; 95%CI=1,50-4,33; P<0,05) (табл. 2). Отношения шансов развития патологии сердечно-сосудистой системы у спортсменов, носителей комбинации низко активных генотипов 677TT гена MTHFR, 198LeuLeu гена GPX1, в комбинации с нулевыми генотипами GSTT1(00) и GSTM1(00), повышался в 2,55 раза, по отношению к группе контроля (P<0,05). Исходя из полученных результатов, можно заключить, что фактором риска развития патологии сердечно-сосудистой системы является наследование комбинации нулевых генотипов GSTT1(00) и GSTM1(00) и низко активных генотипов 198LeuLeu гена GPX1 и 677TT гена MTHFR (P<0,05).

У юных спортсменов IIA группы (31,9%) была установлена положительная корреляционная связь между носительством комбина-

Таблица 2

Распределение комбинаций генетических полиморфизмов генов GSTT1(del), GSTM1(del), Pro198Leu гена GPX1, C677T гена MTHFR у пациентов, имевших признаки дисфункции и патологию сердечно-сосудистой системы, и здоровых индивидов

Комбинации генетических полиморфизмов	Распределение генотипов, n (%)			
	IIA (n=147)	Контрольная группа (n=154)	III (n=100)	Контрольная группа (n=80)
GSTT1(00), GSTM1(00),GPX1 (198ProLeu)	37 (25,2)*	14 (9,1)	12 (12)	7 (8,7)
GSTT1(00), GSTM1(00),GPX1 (198LeuLeu), MTHFR (677TT)	24 (16,3)	24 (15,6)	26 (26)*	6 (7,5)

Примечание: * – P<0,05.

ции низко активного генотипа 677TT гена фермента фолатного цикла MTHFR и низко активного генотипа 198 LeuLeu гена фермента антиоксидантной системы GPX1, и высоким донагрузочным уровнем общей КФК в сыворотке крови, выше 200,0 Ед./л (r_s=+0,82), высоким донагрузочным уровнем АсАТ в сыворотке крови, выше 45,0 МЕ/л (r_s=+0,74), низким донагрузочным уровнем гемоглобина в периферической крови, 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) (рис. 3).

ную составляющую риска развития состояния окислительного стресса при высокой физической активности (носительство комбинации низко активного генотипа 677TT гена фермента фолатного цикла MTHFR и низко активного генотипа 198LeuLeu гена фермента антиоксидантной системы GPX1. Носительство комбинации низко активного генотипа 677TT гена MTHFR и низко активного генотипа 198LeuLeu гена GPX1 имело положительную корреляционную связь с превышением показателя активности общей КФК в сыворотке крови (выше 200,0 Ед./л) до нагрузки у спортсменов III группы (35,2%) (r_s=+0,68) (табл. 3).

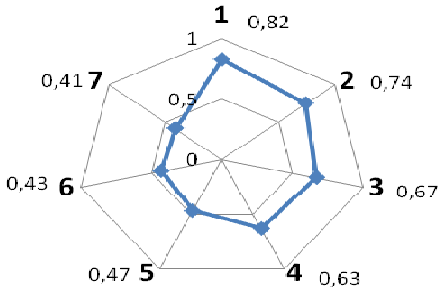


Рис. 3. Связь носительства комбинации низко активного генотипа 677TT гена фермента фолатного цикла MTHFR и низко активного генотипа 198LeuLeu гена фермента антиоксидантной системы GPX1 у юных спортсменов IIA группы с морфофункциональными и лабораторными показателями состояния сердечно-сосудистой системы до нагрузки (r_s – коэффициент корреляции):
1 – Общая КФК, Ед./л; 2 – АсАТ, МЕ/л; 3 - Гемоглобин, г/л; 4 - Гиперкинетический тип гемодинамического ответа на дозированную физическую нагрузку; 5 - САД, мм рт.ст.; 6 - Лейкоциты, 10^9/л; 7 - Длина тела, высокой степени, см.

Показатели дисфункции сердечно-сосудистой системы у юных спортсменов IIA группы до нагрузки, в том числе высокие донагрузочные уровни активности общей креатинфосфокиназы, аспартатаминотрансферазы, низкий донагрузочный уровень гемоглобина, гиперкинетический тип гемодинамического ответа на дозированную физическую 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 677TT гена фермента фолатного цикла MTHFR и низко активного генотипа 198LeuLeu гена фермента антиоксидантной системы GPX1. Носительство комбинации низко активного генотипа 677TT гена MTHFR и низко активного генотипа 198LeuLeu гена GPX1 имело положительную корреляционную связь с превышением показателя активности общей КФК в сыворотке крови (выше 200,0 Ед./л) до нагрузки у спортсменов III группы (35,2%) (r_s=+0,68) (табл. 3).

Фактором риска развития патологии сердечно-сосудистой системы следует считать высокий уровень концентрации общей КФК в сыворотке крови (выше 200,0 Ед./л) у лиц, имеющих чувствительную генетическую конституцию к воздействию факторов окружающей среды. Патогенетическая роль общей КФК на начальных этапах патологии сердечно-сосудистой системы определяется как наиболее значимая в схеме преобразования ткани скелетных мышц и кардиомиоцитов, на фоне окислительного стресса.

Таблица 3

Средние концентрации общей КФК в сыворотке крови до нагрузки у спортсменов, имевших установленную патологию сердечно-сосудистой системы, в зависимости от носительства полиморфизма генов GSTT1 (del), GSTM1 (del), GPX1 (Pro198Leu), MTHFR (C677T)

Ген	Генотип	Средние концентрации общей КФК, Ед./л M±m
GTT1	00*	128,8±0,29
GTT1	+	107,5±0,07
GTM1	00*	169,6±0,77
GTM1	+	118,3±0,71
GPX1	198ProPro	167,1±0,45
GPX1	198ProLeu*	195,6±0,02
GPX1	198LeuLeu*	219,8±0,78
MTHFR	677CC	167,1±0,37
MTHFR	677CT*	171,7±0,61
MTHFR	677TT*	237,3±1,18

Примечание: * – P<0,05 (между группами полиморфизмов одного гена).

Выявлено превышение значений донагрузочного показателя активности аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови (>45,0 МЕ/л) у спортсменов III группы, носителей нулевых генотипов генов ферментов второй фазы биотрансформации ксенобиотиков, по отношению к контролю: GSTT1(00) (46,2%) (χ^2=4,52; OR=2,24; 95% CI=1,14-8,29; P<0,05), GSTM1(00) (39,3%) (χ^2=3,67; OR=1,97; 95% CI=0,92-6,38; P<0,05). Отношения шансов развития патологии сердечно-сосудистой системы, в случае превышения показателей активности аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови до нагрузки, повышались у спортсменов, носителей нулевых генотипов, по сравнению с контролем: у носителей GSTT1(00) – в 2,24 раза, у носителей GSTM1(00) – в 1,97 раза (рис. 4).

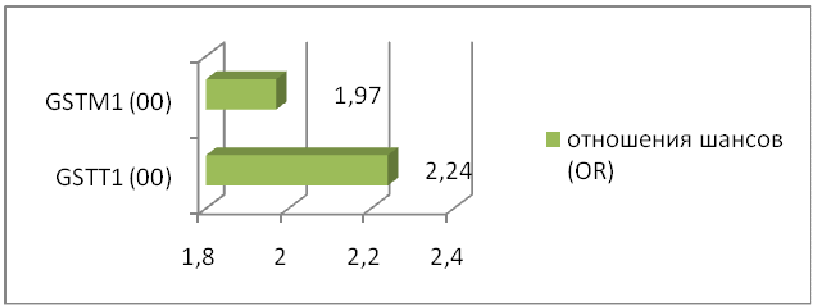


Рис. 4. Показатели отношения шансов (OR) развития патологии сердечно-сосудистой системы у спортсменов III группы, носителей генотипов генов GSTT1(00), GSTM1(00), при превышении показателей аспартатаминотрансферазы (выше 45,0 МЕ/л) в сыворотке крови до нагрузки.

Повышение активности аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови до нагрузки у спортсменов с установленной патологией сердечно-сосудистой системы свидетельствует о нарушении целостности биомембран вследствие процессов липопероксидации.

Заключение

1. Установлено, что у юных спортсменов с признаками дисфункции сердечно-сосудистой системы и у спортсменов с установленной патологией сердечно-сосудистой системы, по сравнению со здоровыми лицами, донагрузочные уровни гемоглобина в периферической крови достоверно ниже ($P<0,05$), повышены показатели до нагрузочной активности общей креатинфосфокиназы ($P<0,05$) и аспартатаминотрансферазы ($P<0,05$) в сыворотке крови ($P<0,05$).

2. У спортсменов, с установленной патологией сердечно-сосудистой системы, по сравнению со здоровыми лицами, носительство нулевых генотипов генов ферментов второй фазы биотрансформации ксенобиотиков GSTT1(00) и GSTM1(00) было ассоциировано с повышенным донагрузочным уровнем активности аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови (выше 45,0 МЕ/л), что повышает отношения шансов развития патологии сердечно-сосудистой системы у спортсменов, носителей GSTT1(00) – в 2,24 раза ($\chi^2=4,52$; OR=2,24; $P<0,05$), носителей GSTM1(00) – в 1,97 раза ($\chi^2=3,67$; OR=1,97; $P<0,05$).

3. У юных спортсменов с признаками дисфункции сердечно-сосудистой системы, носителей комбинации низко активных генотипов 677TT гена фермента фолатного цикла MTHFR и 198LeuLeu гена фермента антиоксидантной системы GPX1, установлена прямая корреляционная связь с высоким до нагрузочным уровнем общей креатинфосфокиназы в сыворотке крови, выше 200,0 Ед./л ($r_s=+0,82$); высоким донагрузочным уровнем аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови, выше 45,0 МЕ/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 систолического артериального давления в покое, выше 130,0 мм рт. ст. ($r_s=+0,47$).

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

5. 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 активности общей креатинфосфокиназы, аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови, что позволит проводить раннюю диагностику пред- и патологических состояний сердечно-сосудистой системы.

6. Детям и подросткам, носителям комбинации генотипов 198LeuLeu гена GPX1 и 677TT гена MTHFR, при наличии изменений в показателях: в сыворотке крови КФК (выше 200,0 Ед./л в покое), аспартатаминотрансферазы (выше 45,0 МЕ/л в покое), гемоглобина (ниже 135,0 г/л в покое), имеющим гиперкинетический тип гемодинамического ответа на дозированную физическую нагрузку и показатель САД выше 130,0 мм рт. ст. до нагрузки, отбор в спортивные секции должен быть противопоказан и занятия физической культурой следует рекомендовать в группах оздоровительной направленности.

7. Детям и подросткам, носителям генотипов GSTT1(00), GSTM1(00), при наличии превышения донагрузочных показателей аспартатаминотрансферазы (выше 45,0 МЕ/л), отбор в спортивные секции должен быть противопоказан и занятия физической культурой следует рекомендовать в группах оздоровительной направленности.

Литература

1. Ахметов, И.И. Значение комплексного анализа факторов генетической предрасположенности к мы-

шечной деятельности человека / И.И. Ахметов, И.В. Астратенкова, А.М. Дружевская, А.И. Комкова, Е.В. Любаева, П.П. Таракин, А.И. Нетреба, Д.В. Попов, А.Б. Вдовина, О.Л. Виноградова, Б.С. Шенкман, В.А. Рогозкин. - М.: Медико-биологические технологии повышения работоспособности в условиях напряженных физических нагрузок. Сб. статей. - М.- 2006. – С.23-38.

2. Беляева, Л.М., Хрусталева, Е.К., Колупаева, Е.А., Чижевская, И.Д., Довнар-Запольская, О.Н. Инфекционный фактор и показатели липидного спектра у детей с системными заболеваниями соединительной ткани /Л.М. Беляева, Е.К. Хрусталева, Е.А. Колупаева, И.Д. Чижевская, О.Н. Довнар-Запольская. - М.: Кардиология в Беларуси – 2009. – №5 (06). – С.32-40.
3. Дегтярева, Е.А., Жданова, О.И., Линде, Е.В., Муханов, О.А. Инфекционные и иммунные аспекты патологического ремоделирования «спортивного сердца» у детей и подростков в спорте высших достижений. / Е.А. Дегтярева, О.И. Жданова, Е.В. Линде, О.А. Муханов. - М.: Материалы III Российской научно - практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей».-2010.-С.28-34.
4. Камилов, Ф.Х. Характеристика свободнорадикальных процессов и антирадикальной защиты у школьников младших классов при воздействии антропогенных факторов среды /Ф.Х. Камилов, В.А. Соцкова, Р.К. Максутова, Ф.А. Сагидуллин. - М.: Академический журнал Западной Сибири.-2007.-№3.-С.41-44.
5. Коржов, В. И., Жадан, В. Н. Роль системы глутатиона в процессах детоксикации и антиоксидантной защиты (обзор лит.)/ В. И. Коржов, В. Н. Жадан. - М.: Журнал академії Медичних Наук України. –2007. – Т. 13- № 1. – С.3-20**.**
6. Линде, Е.В., Ахметов, И.И., Астратенкова, И.В. и др. «Спортивное сердце» и генетический полиморфизм / Е.В. Линде, И.И. Ахметов, И.В. Астратенкова и др.- М.: Физкультура в профилактике, лечении и реабилитации. -2006. -№ 4. -С.18 - 25.
7. Baron, R. Aerobic and anaerobic power characteristics of off-road cyclists /R. Baron. - M.: Medicine and science in sports and exercise, 2001. – Vol. 33, N 8. – P. 1387-1393.
8. Maron, B.J., Pelliccia, A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death / B.J. Maron, A. Pelliccia. - M.: Circulation. 2006. -Vol. 114. - P. 1633 - 1642.
9. Venkatraman, T. Jaya, Pendergast, R. David. Effect of Dietary Intake on Immune Function in Athletes / T. Jaya Venkatraman, R. David. Pendergast. - M.: Sports Med.–2002. –Vol. 32. - Issue 5. – P. 323 -338.

Поступила 12.10.2011 г.
Принята в печать 02.12.2011 г.

© РУСЕЦКАЯ М.О., 2011

ИЗМЕНЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ОСТРОМ, ПОДОСТРОМ И ХРОНИЧЕСКОМ ПЛЕВРИТАХ

РУСЕЦКАЯ М.О.

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

Резюме. Эмпиема плевры – наиболее тяжелое осложнение пневмонии, развивающееся при инфицировании парапневмонического плеврита. Социальную значимость заболеванию придают длительные сроки госпитализации пациентов, высокий уровень инвалидности, высокий уровень потери трудоспособности пациентов. В представленной статье рассмотрены результаты обследования 99 пациентов, находившихся на лечении в отделении торакальной хирургии ВОКБ с ноября 2008 по июль 2011 года по поводу острого, подострого и хронического воспалительного процесса плевры. Все пациенты разделены на три группы: первая группа — лица с острым процессом (пара- и метапневмонический плеврит), вторая группа — лица с подострым процессом (плеврит в стадии организации), третья группа — лица с хроническим течением заболевания (фиброторакс). Проанализированы основные показатели общего и биохимического анализов крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, лейкоцитарная формула, СОЭ, глюкоза, мочевина, креатинин, билирубин, АсТ, АлТ, общий белок). Предпринята попытка установить взаимосвязь между степенью хронизации плеврита и изменением лабораторных показателей крови. Определены характерные лабораторные изменения у пациентов с подострым и хроническим вариантами течения воспаления плевры.

Ключевые слова: *лабораторные анализы, острый, подострый, хронический воспалительный процесс.*

Abstract. Empyema of the chest is the severest complication of pneumonia developing on infecting of parapneumonic pleuritis. As patients` hospital stay is long, many of them become disabled and lose their ability to work, this problem becomes a social one. In the present article the results of examination of 99 patients with acute, subacute and chronic pleural inflammatory process were analyzed. All of them were treated at the department of thoracic surgery of Vitebsk regional clinical hospital from November 2008 to July 2011. All patients were divided into three groups: the first group consisted of persons who had acute pleural effusion (para- and metapneumonic pleuritis), the second group was made up of those who had subacute pleural effusion, the third group included those persons who had chronic course of the disease (fibrothorax). This study was undertaken to analyze the main findings of total blood count and those of biochemical analysis and their clinical significance. An attempt was made to determine the interrelation between the degree of pleuritis chronicity and the changes in the laboratory findings of blood. Characteristic laboratory findings changes in patients with subacute and chronic variants of the course of pleural inflammation were determined.

При любом патологическом процессе, протекающем в организме, даже бессимптомном, наблюдаются изменения лабораторных данных, полученных от пациентов. Именно обнаружение изменений в общем и биохимическом анализах крови, анализах мочи позволяют своевременно заподозрить наличие заболевания и вовремя начать дообследование и лечение пациента.

В начальной стадии воспаления отмечаются минимальные значения лейкоцитоза с его последующим возрастанием, увеличение количества моноцитов. Увеличение количества моноцитов является одним из лабораторных признаков тяжело протекающих инфекционных процессов, в частности сепсиса. Процент нейтрофилов нормализуется или снижается за счет увеличения относительно-

Адрес для корреспонденции: *210020, г.Витебск, пр.Победы, д.5/2, кв.153. Тел.моб.: +375 (29) 714-62-00, e-mail: marinarusetska@mail.ru – Русецкая М.О.*

го числа лимфоцитов. Сдвиг формулы влево увеличивается за счет появления юных форм, что является свидетельством активации иммунной системы. Прогностически неблагоприятным является усиление сдвига лейкоцитарной формулы влево, особенно на фоне увеличения количества юных форм нейтрофилов с продолжением возрастания лейкопении. Как правило, подобные состояния возникают при высокой патогенности возбудителя.

При дальнейшем течении заболевания с тенденцией к выздоровлению в общем анализе крови отмечаются снижение общего числа лейкоцитов с нормализацией количества нейтрофилов, уменьшением юных форм в лейкоцитарной формуле на фоне сохранения высокого относительного содержания лимфоцитов.

Повышение СОЭ указывает на увеличение соотношения в плазме крови белковых частиц крупных размеров (глобулинов) и мелких размеров (альбуминов). Защитные антитела относятся к классу глобулинов, поэтому их количество в ответ на попадание в организм вирусов, бактерий, грибков и т. д. резко возрастает, что сопровождается изменением соотношения белков крови [1].

При наличии тяжелого гнойного процесса развиваются токсические нефропатия и гепатит, что проявляется образованием в организме цитокинов, (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли-α). Последние оказывают токсическое воздействие на почечную и печеночную паренхиму. Об этом свидетельствуют изменения в биохимических анализах крови и общем анализе мочи. Так, по данным Л.В. Рудницкого, продолжительное обнаружение мочевины на уровне 7,0 ммоль/л расценивается как проявление почечной недостаточности. Тот же автор указывает, что значения креатинина у женщин выше 0,088 мкмоль/л можно расценивать как проявление почечной недостаточности [2]. Появление в общем анализе мочи белка, гиалиновых цилиндров, эритроцитов у лиц, не имевших в анамнезе нефрологической патологии, также может расцениваться как проявление почечной недостаточности. Повышение уровня печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, γ-ГТП, билирубинемии свидетельствует о развитии токсического гепатита, что часто расценивается как хронический гепатит [3, 4].

В то же время, данных о характере изменений в лабораторных данных, позволяющих дифференцировать острый, подострый и хронический воспалительные процессы плевральной полости, в доступной литературе нами не выявлено.

Цель работы - изучить изменения лабораторных показателей у пациентов с острым, подострым и хроническим воспалением плевры и определить клиническое значение этих изменений.

Методы

Проанализированы истории болезней 99 пациентов, находившихся на лечении в отделении торакальной хирургии Витебской областной клинической больницы по поводу воспалительных заболеваний плевры с ноября 2008 г. по июль 2011 г.

Все пациенты разделены на три группы: первая группа — лица с острым процессом (пара- и метапневмонический плеврит), вторая группа — лица с подострым процессом (плеврит в стадии организации), третья группа — лица с хроническим течением заболевания (фиброторакс). Характер плеврального содержимого подтвержден морфологическими исследованиями.

В общем анализе крови анализировали количество эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, эозинофилов, СОЭ. В биохимическом анализе крови изучали уровень мочевины, креатинина, общего белка, глюкозы, АсТ, АлТ, билирубина.

При анализе уровней мочевины и креатинина использовали литературные данные о том, что длительное обнаружение мочевины на уровне 7,1 ммоль/л и выше может свидетельствовать о наличии почечной недостаточности. При определении креатинина у лиц женского пола верхней границей нормы считали значение 0,088 мкмоль/л [2].

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программного обеспечения Statistica 6.0, StatSoft, Inc. с применени-

ем методов описательной статистики (медиана, квартили). При анализе в группах сравнения качественных критериев, которые можно представить в виде таблиц сопряженности 2×2, при наличии хотя бы в одной ячейке частоты равной или меньшей 5, использовали непараметрический двухсторонний точный критерий Fisher. Уровень значимости p принимали равным 0,05. При значениях $p<0,05$ различия между исследуемыми показателями считали статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

Обследовано 99 пациентов, из них 19 женщин, 80 - мужчин (табл. 1). Средний возраст пациентов составил 51 год (максимальный возраст – 83 года, минимальный – 21 год).

Из анализируемых показателей общего анализа крови статистически значимые отличия получены при изучении уровня лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и СОЭ.

У пациентов первой группы с острым течением процесса уровень лейкоцитов был ниже по сравнению с пациентами второй и третьей групп. Аналогичная картина отмечена при изучении СОЭ: у пациентов первой группы данный показатель был ниже ($p<0,05$) по сравнению с пациентами третьей группы.

У пациентов второй (с подострым течением процесса) и третьей группы (с хроническим течением процесса) лимфоцитопения встречалась достоверно чаще ($p<0,05$), чем у пациентов первой группы. Статистически значимое увеличение уровня моноцитов ($p<0,05$) отмечено во второй и третьей группах пациентов по сравнению с первой группой. После завершения острого процесса (I группа), различия в показателях лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и СОЭ, становятся недостоверными, то есть данные показатели позволяют выделить только острый процесс и не позволяют дифференцировать между собой подострый и хронический.

Динамика изменения показателей общего анализа крови отражена в таблице 2.

В биохимическом анализе крови статистически значимо выше был уровень мочевины у пациентов первой группы по сравнению в пациентами второй ($p<0,05$) и третьей групп

Таблица 1

Распределение пациентов по полу

Нозология			
Пол	I группа	II группа	III группа
Мужской	7	31	42
Женский	11	1	7
Всего	18	32	49

Таблица 2

Анализ показателей общего анализа крови

Наименование показателя	Группы пациентов		
	I группа	II группа	III группа
Лейкоциты	7,75 5,55-9,27	13,6* 10,2-16,5	10,7* 8,7-13,8
Лимфоциты	22,5 18,3-29,8	17* 11-23	19* 10,5-24
Моноциты	4,5 2-6,8	6,5* 4-13,5	7* 4-9,25
СОЭ	19,5 13,8-37,3	47 37-63	55,5* 47-63,7

Примечания: * – статистически значимое отличие от первой группы пациентов ($p_{Fisher}<0,05$).

Таблица 3

Анализ биохимических показателей крови

Наименование показателя	Группы пациентов		
	I группа	II группа	III группа
Мочевина	7,3 5,7-7,5	5,3* 4,5-6,4	5,4* 4,2-6,5
Креатинин	0,09 0,084-0,098	0,084* 0,078-0,093	0,081* 0,071-0,087

Примечания: * – статистически значимое отличие от первой группы пациентов (p_{Fisher} <0,05).

(p<0,05). Уровень креатинина в первой группе пациентов был статистически значимо выше (p<0,05) по сравнению со второй группой пациентов (табл. 3).

Повышение мочевины в биохимическом анализе крови возможно связано с тем, что пациенты первой группы поступали в стационар, как правило, спустя 2-3 недели с момента начала заболевания, вследствие чего были выявлены лабораторные признаки токсической нефропатии. У пациентов второй и третьей групп ее развитие купировалось при стационарном лечении. Это же можно сказать и в отношении изменений уровня креатинина.

Нормализация уровней мочевины и креатинина у пациентов второй и третьей групп объясняется проведением интенсивной комплексной терапии и купированием явлений токсической нефропатии, приводящей к почечной недостаточности.

У пациентов второй и третьей групп по данным анализов наблюдалось более тяжелое и длительное течение заболевания по сравнению с пациентами первой группы, о чем свидетельствовали увеличение количества лейкоцитов, лимфоцитопения, моноцитоз и СОЭ. Повышение уровня мочевины и креатинина может свидетельствовать о наличии острой почечной недостаточности, что в свою очередь говорит об остром процессе, протекающем в плевральной полости.

Таким образом, показатели мочевины и креатинина достоверно отличаются у первой группы пациентов по сравнению с пациентами второй и третьей групп. По остальным биохимическим показателям не получено достоверных отличий во всех трех группах.

Заключение

1. Исследование анализов крови у пациентов с острым, подострым и хроническим воспалительным процессом в плевральной полости свидетельствует о выраженной разнонаправленности изменений на разных стадиях развития процесса.

2. Достоверные изменения выявлены в снижении уровня лейкоцитов, лимфоцитов, СОЭ у пациентов с подострым и хроническим течением заболевания. Достоверное увеличение мочевины у пациентов с острым течением заболевания. Достоверных отличий в результатах анализов при переходе подострой стадии в хроническую не выявлено.

3. Данные общего и биохимического анализов крови не позволяют дифференцировать между собой острый, подострый и хронический воспалительный процессы плевры, а позволяют лишь заподозрить переход острого процесса в хронический.

Литература

1. Караулов, А. В. Клиническая иммунология и аллергология / А. В. Караулов. – М.: Мед. информ. агентство, 2002. – 272 с.
2. Костюченок, Б. В. Раны и раневая инфекция: хирургический сепсис / Б. В. Костюченок, А. М. Светухин. – М.: Медицина, 1981. – 351 с.
3. Рудницкий, Л. В. О чем говорят анализы / Л. В. Рудницкий. – СПб.: Питер, 2008. – 146 с.
4. Koegelenberga, C. Parapneumonic Pleural Effusion and Empyema / C. Koegelenberga, A. Diaconb, C. Bolligera // Respiration. – 2008. – Vol. 75. – P. 241-250.

Поступила 23.11.2011 г.
Принята в печать 02.12.2011 г.

© БАГИНСКИЙ Ф.В, 2011

ВЫЯВЛЕНИЕ МУТАЦИЙ rs2104286, rs12722489 И rs6897932 В IL2RA И IL7RA ГЕНАХ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

БАГИНСКИЙ Ф.В.

Учреждение здравоохранения «Гомельская областная клиническая больница»

Резюме. Обследовано молекулярно-генетическим методом 70 пациентов с рассеянным склерозом и 40 человек контрольной группы, которым исключены демиелинизирующие заболевания, на наличие однонуклеотидных замен в рестриктах rs12722489, rs2104286 и rs6897932 генов IL2RA и IL7RA с целью установления возможной связи этих генетических маркеров с развитием рассеянного склероза (РС). Выявлена частота встречаемости мутантных гомозигот аллелей rs12722489, rs2104286 и rs6897932 по генам IL2RA и IL7RA у пациентов с РС и составила: 1,43%, 5,71% и 11,43% соответственно, что на тысячу составит 14, 57 и 114 случаев соответственно. Среди лиц контрольной группы гомозигот по мутантным аллелям rs12722489 и rs2104286 (ген IL2RA) не выявлено. Частота встречаемости гомозиготного состояния по мутантному аллелю rs6897932 (ген IL7RA) составила 1 случай на всю контрольную группу (2,27%). Это свидетельствует о значимом влиянии генетических изменений в изучаемых генах в группе больных рассеянным склерозом.

Ключевые слова: *рассеянный склероз, молекулярно-генетическое исследование, гены IL2RA, IL7RA.*

Abstract. We examined by means of the molecular-genetic method 70 patients with multiple sclerosis and 40 persons of the control group, in whom demyelinizing disease was excluded for the presence of single nucleotide substitutions in rs12722489, rs2104286 and rs6897932 of IL2RA and IL7RA genes and also for the purpose of establishing the possible connection of these genetic markers with the development of multiple sclerosis (MS). The incidence of occurrence of mutant homozygotes of alleles of rs12722489, rs2104286 and rs6897932 in genes IL2RA and IL7RA in patients with MS was determined and it made up: 1,43%, 5,71% and 11,43%, respectively, per thousand it will be 14, 57 and 114 cases, respectively. Among the persons of the control group homozygotes for mutant alleles of rs12722489 and rs2104286 (gene IL2RA) have been not found. The frequency of homozygous state occurrence for mutant allele rs6897932 (gene IL7RA) made up only one case for the whole control group (2,27%). This testifies to the significant impact of genetic changes in the studied genes in patients with multiple sclerosis.

Рассеянный склероз (РС) – самое частое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, обычно начинается у лиц молодого возраста и часто приводит к инвалидизации пациентов уже через 5–10 лет течения. Ранняя диагностика данного заболевания и своевременно начатая терапия может предотвратить выход пациентов в молодом возрасте на инвалидность. Ранняя диагностика рассеянного склероза остается сложной задачей в неврологии, несмотря на наличие к настоящему времени методов нейровизуализации, вызванных по-

Адрес для корреспонденции: *246005, г.Гомель, ул.Братьев Лизюковых, 5, Гомельская областная клиническая больница, неврологическое отделение. Тел.моб.: +375 (44) 748-16-76, e-mail: bagfv@mail.ru – Багинский Ф.В.*

тенциалов, иммунологических исследований [1-3].

Как известно, РС является заболеванием с наследственной предрасположенностью. Знание конкретных генов, мутации в которых играют ключевую роль в развитии этого заболевания, и разработка стандартизированных методик их выявления могут способствовать пониманию патогенеза данной нозологии, а также диагностике на ранних этапах болезни. В дальнейшем возможна разработка комплекса мероприятий по профилактике РС у лиц-носителей мутаций по этим генам, т.е. людей с высоким риском возникновения изучаемого заболевания [4, 5].

В связи с этим решение проблемы генетической диагностики РС имеет не только чисто научную значимость, но в последующем и большую социально-экономическую ценность.

Молекулярно-генетическими методами исследования установлено, что мутации в генах IL2RA и IL7RA, а именно rs2104286, rs12722489 и rs6897932, вероятно, являются предиктором развития РС [6-8]. Однако в настоящее время данные о степени влияния этих однонуклеотидных замен на возникновение РС в различных популяциях только начинают накапливаться. Во многих странах, в том числе и в Беларуси, такие работы еще не проводились. Поэтому данные исследования актуальны, имеют научно-практическое и социально-экономическое значение, т.к. будут формировать более полное понимание патогенеза данного заболевания и в будущем делает возможным разработку методов дополнительной диагностики этой патологии.

Целью настоящего исследования явилось определить частоту встречаемости мутантных аллелей генов IL2RA и IL7RA у пациентов с РС, проживающих в Гомельской области.

Методы

Методика настоящего исследования базируется на клинических, лабораторных и молекулярно-генетических исследованиях.

Все больные рассеянным склерозом в данном исследовании были пациентами неврологического отделения Учреждения здравоохранения «Гомельская областная клиническая больница». По критериям Мак Доналда у всех пациентов выставлен достоверный диагноз РС [9]. Так, все пациенты имели минимум две атаки в анамнезе (при ремитирующих формах) и два или более очага при исследовании на МРТ (при всех формах РС). Все пациенты, обследованные в неврологическом отделении, были из разных районов Гомельской области, в том числе и из областного центра.

Всего обследовано 70 пациентов, из них 54 женщины и 16 мужчин. Такое соотношение по половому составу соответствует общемировой тенденции [1, 3, 10]. Средний возраст пациентов составил 37±9,8 лет. Каждому пациенту проведен клинический осмотр, включавший соматический статус, а также неврологический осмотр с оценкой степени неврологического дефицита по шкале EDSS [11]. Пациентам выполнялись общеклинические анализы, иммунограмма, количественное определение циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов в сыворотке крови.

Общеклинические анализы включали общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и скорости оседания эритроцитов (СОЭ), общий анализ мочи, биохимический анализ крови. Иммунологические анализы включали определение количественного содержания в крови циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов M, G и A. У всех пациентов показатели биохимического анализа крови были в пределах нормы.

В качестве контрольной группы обследовано 40 человек возрастом старше 55 лет, у которых при опросе жалоб, подробном сборе анамнеза и клинически исключен диагноз РС и другие демиелинизирующие заболевания, а также у их родственников. Все лица, включенные в эту группу, также жители различных районов Гомельской области.

Молекулярно-генетический анализ однонуклеотидных замен rs2104286, rs12722489 и rs6897932 в генах IL2RA и IL7RA проводили в качестве биологического материала с использованием цельной крови. Для пробопод-

готовки была разработана оригинальная методика. Пробирку VACUETTE K_3 EDTA объемом 9 мл с венозной кровью ставили в штатив и через 1–2 часа над осевшими эритроцитами осуществляли забор лейкоцитарной взвеси, которую помещали в пробирку типа «Eppendorf» объемом 1–1,5 мл, разделяли на аликвоты и хранили при температуре не выше минус 16°С. Далее проводили выделение ДНК из лейкоцитарной взвеси методом осаждения по общепринятым методикам (СТАВ-методом).

Амплификацию проводили в амплификаторе «PalmCycler» фирмы Corbett Research (Австралия) с использованием реагентов фирмы «Fermentas» (Литва). Праймеры для дальнейшего выявления мутаций в исследуемых генах синтезированы по нашему заказу компанией ОДО «Праймтех» (Беларусь).

Последовательность праймеров для однонуклеотидной замены для гена IL2RA:

rs2104286

Forward primer:

ACCACCTGCTGCCCCTGTGT

Reverse primer:

TGGCAGCCAGCATGACCCAC

rs12722489

Forward primer:

CATGCTCTGCCTCTGGAAGACACA

Reverse primer:

CCCCTGCTCCCTCCAAGACCA

Для гена IL7RA:

rs6897932

Forward primer:

TGCATGGCTACTGAATGCTC

Reverse primer:

CCCACACAATCACCCTCTTT.

Электрофоретическое фракционирование продуктов ПЦР проводили в 1,7% агарозном геле по стандартной схеме с окраской раствором бромистого этидия. Анализ электрофоретических спектров проводился с помощью программного обеспечения «Quantity One» (Biorad). В качестве контроля использовали маркер молекулярного веса (GeneRuler 50bp DNA Ladder) производства компании «Fermentas» (Литва).

Для приготовления рестрикционной смеси использовали реагенты фирмы «Fermentas» (Литва). Для проведения рестрикции было отобрано по 6 мкл продукта ПЦР, инкубацию проводили при температуре 37°С в течение 16 часов с 5 единицами рестриктазы MboI (в случае аллелей rs12722489 и rs6897932) или NdeI (в случае аллеля rs2104286).

Фрагмент ДНК гена IL2RA, содержащий мутацию rs12722489, расщепляется рестриктазой MboI, образуя продукты размером 75 и 25 п. н., в то время как фрагмент ДНК, содержащий дикий аллель, не расщепляется.

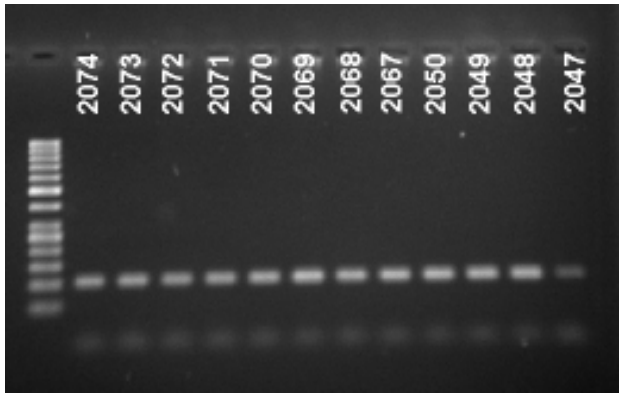


Рис. 1. Электрофорез продуктов ПЦР размером 100 п.н. (rs12722489).

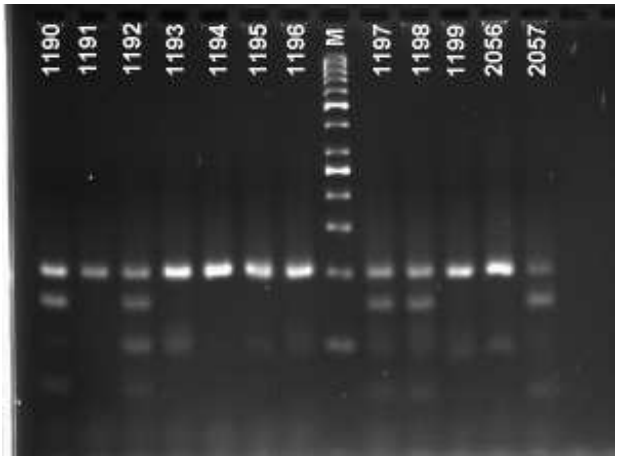


Рис. 2. Электрофорез рестрикционных фрагментов rs12722489.

Таким образом, спектр гомозиготы по аллелю дикого типа представлен одной зоной (100 п.н.), гетерозиготного организма - тремя зонами (100, 75 и 25 п.н.), гомозиготного по мутантному аллелю - двумя зонами (75 и 25 п.н.).

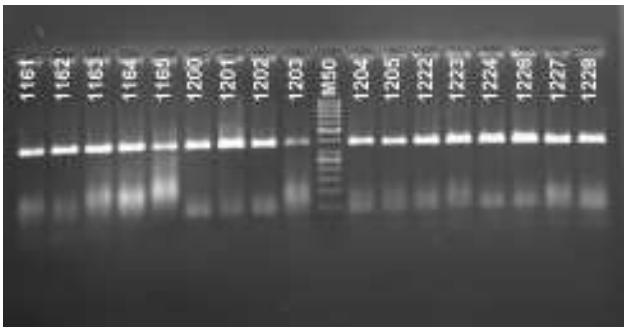


Рис. 3. Электрофорез продуктов ПЦР размером 380 п.н. rs2104286.

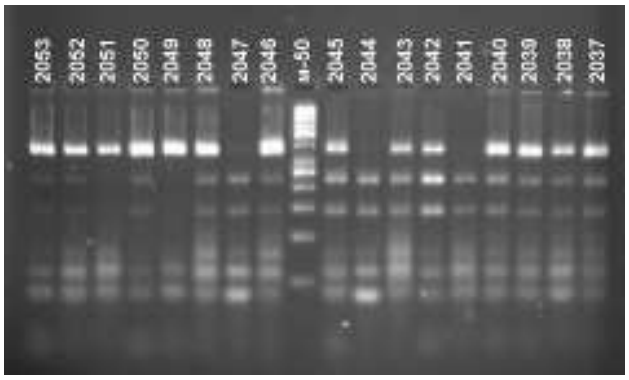


Рис. 4. Электрофорез рестрикционных фрагментов rs2104286.

Спектр гомозиготы по аллелю дикого типа представлен двумя зонами (230 и 150 п. н.), гетерозиготного организма - тремя зонами (380, 230 и 150 п.н.), гомозиготного по мутантному аллелю - одной (380 п. н.).

Спектр гомозиготы по аллелю дикого типа представлен одной зоной (135 п. н.), гетерозиготного организма - тремя зонами (135, 115 и 20 п.н.), гомозиготного по мутантному аллелю - двумя зонами (115 и 20 п. н.)

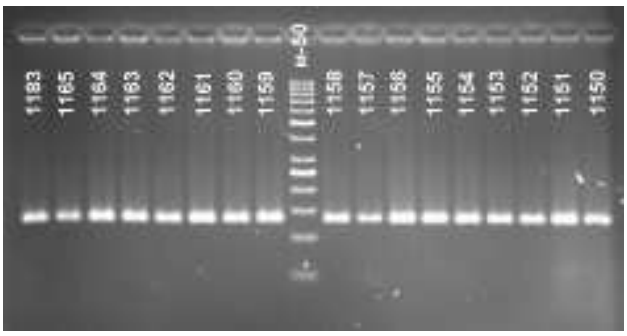


Рис. 5. Электрофорез продуктов ПЦР размером 135 п.н. rs6897932.

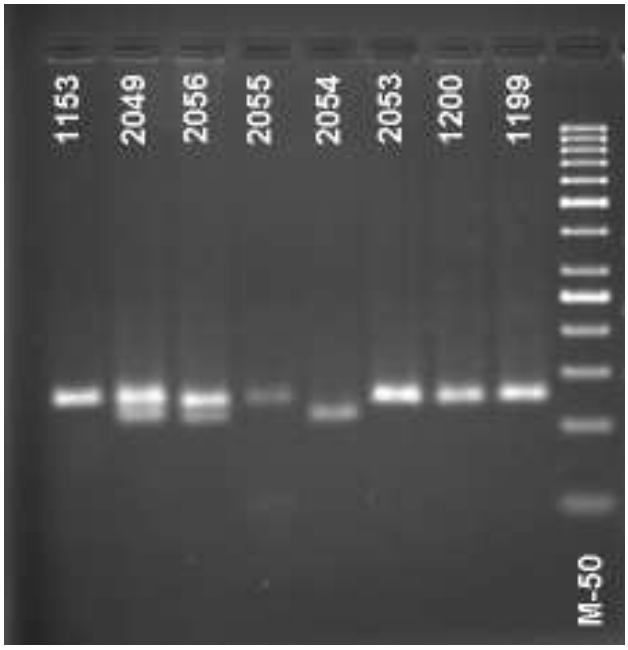


Рис. 6. Электрофорез рестрикционных фрагментов rs6897932.

Результаты и обсуждение

Анализировали возраст пациентов с РС при дебюте заболевания, возраст при поступлении в стационар во время исследования, уровень неврологического дефицита, превалирования типа течения болезни.

Распределение пациентов по возрасту соответствует кривой обобщенного нормального распределения (типа А) при 5% уровне значимости (критерий Колмогорова-Смирнова λ=0,26) [12]. Точность опыта составляет около 3%, что можно признать достаточным.

Средний возраст дебюта в изучаемой выборке пациентов равен 30,8 лет, что подтверждает общепринятую гипотезу об аутоиммунном генезе этого заболевания. Анализ таблицы свидетельствует о значительном отклонении распределения пациентов по возрасту дебюта от нормального распределения. Критерий согласия Колмогорова λ=0,9, что свидетельствует о несоответствии полученных результатов нормальному распределению. Здесь наблюдается левосторонняя асимметрия, что говорит о преимущественно молодом возрасте начала заболевания. Приведенные

Таблица 1

Показатели возраста пациентов с рассеянным склерозом при поступлении в неврологический стационар и при дебюте заболевания

Показатель	Среднее значение, лет	σ	V, %	α	E	P, %
Возраст пациентов	37,0	9,0	24,3	- 0,184	-0,42	2,91
Возраст дебюта заболевания	30,8	8,6	27,9	-0,43	-0,93	3,3

Примечание: условные обозначения здесь и далее: σ – среднеквадратическое отклонение; V – коэффициент вариации; α – асимметрия; E – эксцесс; P – точность опыта.

данные соответствуют общемировой тенденции и свидетельствуют о репрезентативности выборки [1, 2, 3, 13].

Среди пациентов обследуемой группы при дебюте заболевания регистрировались три формы течения: ремитирующее, прогредиентно-ремитирующее и первично прогредиентное. Распределение количества пациентов по различным типам течения заболевания в его дебюте показано в таблице 2.

Из таблицы 2 следует, что среди обследованных лиц основной группы преобладает ремитирующий тип течения в дебюте заболевания.

При оценке неврологического дефицита при поступлении по шкале EDSS среднее значение составило 5,5±1,5, что объясняется у разных пациентов различной продолжительностью течения болезни и разной тяжестью ее течения. Следует отметить, что имелась существенная разница между показателями EDSS у пациентов при поступлении и при их выписке. Показатели неврологического дефицита при поступлении и при выписке пациентов отражены в таблице 3.

При поступлении показатели неврологического дефицита по EDSS шкале распределены примерно нормально. Учитывая опре-

Таблица 2

Распределение пациентов основной группы по типу течения болезни

Тип течения рассеянного склероза	Количество пациентов с РС	
	человек	%
Ремитирующий	51	73
Первично прогредиентный	12	17
Прогредиентно-ремитирующий	7	10
Итого	70	100

Таблица 3

Показатели неврологического дефицита по EDSS шкале при поступлении и выписке пациентов из неврологического стационара

Показатель	Среднее значение	σ	V, %	α	E	P, %
EDSS и его показатели при поступлении	5,5	1,5	28,5	0,411	-0,154	3,4
EDSS и его показатели при выписке	4,5	1,5	36,3	0,66	0,069	4,3

деленную величину асимметрии и эксцесса, кривая, описывающая это распределение, является кривой обобщенного нормального распределения (кривая типа А, или Грамма–Шарлье). Опытные данные соответствуют теоретическим, вычисленным по названной кривой при 5% уровне значимости [12].

Большинство обследованных пациентов были «полностью амбулаторными», т.е. могли передвигаться самостоятельно, в некоторых случаях используя дополнительную опору (трость, костыль).

При выписке среднее значение EDSS существенно ниже такового при поступлении, что обусловлено применением современных методов лечения экзацербаций в неврологическом стационаре: плазмаферез, внутривенные инфузии метилпреднизолона, гипербарическая оксигенация с применением метаболической терапии.

Среднее значение длительности заболевания составило 6,1±5,1 лет. Большая величина ошибки среднего значения связано с поступлением в неврологический стационар пациентов как с довольно длительным течением болезни, так и находившихся на обследовании и лечении в неврологическом отделении Гомельской областной больницы в первый год от дебюта заболевания, что является хорошим критерием своевременной диагностики этой нозологии.

Для генетического анализа пациентов группы исследования и контрольной группы предварительно проведены стандартные лабораторные обследования. При оценке лабораторных показателей установлено, что у абсолютного большинства пациентов содержание лейкоцитов было в пределах нормы.

Было выявлено повышение содержания в крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у пациентов с РС, опосредовано указывающее на активность экзацербаций при хронический аутоиммунных заболеваниях [1, 3]. Так, среднее значение ЦИК было 84±59,8 единиц. Столь большое значение стандартного отклонения может быть объяснено обследованием пациентов в разные фазы болезни (обострение, ремиссия, нестойкая ремиссия и разные степени компенсации при прогредиентных формах), а также индивидуальными особенностями протекания этой патологии у разных лиц. Изучение содержания иммуноглобулинов крови (G, A и M) не выявило существенных отклонений от нормы.

Проводилась сравнительная оценка показателей лабораторных методов исследования по половому признаку. Существенных различий в содержании лейкоцитов, составе лейкоцитарной формулы, содержании тромбоцитов, а также концентрациях ЦИК и иммуноглобулинов крови между мужчинами и женщинами не выявлено. Проведенные лабораторные исследования показали, что наша выборка пациентов не отличается от таковых в других работах, посвященных изучению данной патологии [1, 2, 3, 4].

При проведении молекулярно-генетического исследования получены следующие результаты. Гетерозигот мутантного типа для рестрикта rs12722489 составило 20, для рестрикта rs2104286 выявлено у 28 и для рестрикта rs6897932 у 23 человек. Сочетаний мутантных гетерозиготных состояний указанных аллелей выявлено у 20 пациентов. Гомозиготы «дикого», т.е. немутантного типа по всем трем аллелям выявлены у 16 человек.

Среди лиц контрольной группы, в состав которой вошло 40 человек, количество гетерозигот мутантного типа для рестрикта rs12722489 составило 11, для рестриктов rs2104286 и rs6897932 по 15 человек. Из них количество лиц с сочетанием гетерозиготного состояния сразу по нескольким аллелям обнаружено у 14. Лиц-носителей гомозиготного состояния немутантного типа аллелей составило 8 человек.

Как видно из представленных результатов, существенных отличий между контрольной и группой исследования по изучаемым аллелям в гетерозиготном состоянии, не выявлено.

Иная картина установлена с гомозиготами мутантного типа. У 1 пациента с РС выявлено гомозиготное состояние мутантного аллеля в рестрикте rs12722489, у 4 – в рестрикте rs2104286, тогда как среди лиц группы сравнения этих мутантных аллелей в гомозиготном состоянии обнаружено не было.

В гомозиготном состоянии мутантный аллель рестрикта rs6897932 встречался у 8 пациентов с РС, причем, у одного из них было сочетание с гомозиготным состоянием мутантного аллеля рестрикта rs2104286. Среди лиц группы сравнения в гомозиготном состоянии указанная мутантная аллель выявлена только у 1 человека. Распределение количества пациентов по соответствующим гомозиготным мутантным аллелям представлено в таблице 4.

Результаты наших исследований сопоставлены с данными, полученными D. Hafler, F. Weber и L. Pandit [6, 14, 15]. Результаты сравнений показывает, что подтвердились установленные ранее [14, 15] закономерности влияния мутаций в генах IL2RA и IL7RA на развитие РС.

В то же время имеются определенные отличия, которые выражаются в выявлении конкретных частот мутаций в рестриктах

Таблица 4

Частота гомозиготных изучаемых мутантных аллелей в основной группе

Вид рестрикта	rs12722489	rs2104286	rs6897932
Количество пациентов с РС, n	1	4	8

Таким образом, как следует из представленных результатов, в гомельской популяции пациентов с РС наибольший вклад среди изучаемых генов в развитие этого заболевания вносит гомозиготная мутантная аллель rs6897932 гена IL7RA и в некоторой степени гомозиготное состояние аллеля, содержащего рестрикт rs2104286 гена IL2RA.

Рассчитаны также частоты встречаемости данных рестриктов изучаемых генов на тысячу населения как для пациентов РС, так и для контрольной группы. Результаты представлены в таблице 5.

В контрольной группе частота мутаций в гомозиготном состоянии аллелей rs12722489 и rs2104286 не выявлена, а по аллелю rs6897932 составила 1 случай на всю группу (2,27%). Это свидетельствует о значимом влиянии генетических изменений в группе пациентов с РС.

rs6897932 гена IL7RA у пациентов индийской популяции [14] и rs12722489 гена IL2RA у пациентов западноевропейской популяции [15]. В указанных исследованиях было выявлено более весомое действие данных однонуклеотидных замен в генах IL2RA и IL7RA в соответствующих популяциях пациентов, что может говорить об уже известном влиянии на развитие РС факторов окружающей среды [1, 2, 3, 14] и генетического фона различных этнических групп и национальностей, что также сказывается на особенностях возникновения и течения аутоиммунных заболеваний [5].

Значительная доля у пациентов основной группы гомозиготных состояний изучаемых аллелей генов IL2RA и IL7RA требует полного генетического обследования пациентов на ранней стадии болезни. В дальнейшем не-

Таблица 5

Частота встречаемости изучаемых мутантных аллелей генов IL2RA и IL7RA в популяции среди пациентов с РС и здоровых лиц на тысячу населения

Вид рестрикта / Группы лиц	rs12722489	rs2104286	rs6897932
Основная группа	14	57	114
Группа сравнения	—	—	23

обходимо исследование в семьях пациентов с РС для выявления потенциальных носителей мутантных аллелей в гомозиготном состоянии для организации полноценных мероприятий по профилактике данного заболевания.

Отсутствие различий в частоте и распределении аллелей rs12722489, rs2104286 и rs6897932 в гетерозиготном состоянии между больными рассеянным склерозом и контрольной группой может быть объяснено компенсацией оставшейся немутантной аллели указанных генов. Также необходимо учесть, что при продукции мутантными аллелями соответствующих белковых тел могут включаться в организме более сложные механизмы нейтрализации данных последствий. Настоящее исследование вносит свой вклад в понимание этиологии и патогенеза развития изучаемого заболевания.

Заключение

1. В процессе исследования подтверждена репрезентативность изучаемой выборки пациентов, а выбранная методика лабораторных исследований позволяет получить достоверные данные о выявлении однонуклеотидных замен в генах IL2RA и IL7RA.

2. Частота встречаемости гомозиготных состояний мутантных аллелей rs12722489, rs2104286 и rs6897932 генов IL2RA и IL7RA у пациентов с РС составила: 1,43%, 5,71% и 11,43% соответственно, что на тысячу составляет 14, 57 и 114 случаев соответственно.

3. В контрольной группе пациентов частота мутаций в гомозиготном состоянии аллелей rs12722489 и rs2104286 не выявлена, а по аллелю rs6897932 составила 1 случай на всю контрольную группу (2,27%). Это свидетельствует о значимом влиянии генетических изменений в группе пациентов с РС.

4. Значительная доля у пациентов основной группы гомозиготных состояний изучаемых аллелей генов IL2RA и IL7RA требует их полного генетического обследования на ранней стадии болезни.

Литература

1. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко. – М.: Миклош, 2004. – 540с.
2. Compston, A. Multiple sclerosis / A. Compston, A. Coles // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 1221-1231.
3. Hafler, D.A. Multiple sclerosis. / D.A. Hafler // J Clin Invest. – 2004. – Vol. 113. – P. 788-794.
4. Sawcer, S. Inheritance of susceptibility to multiple sclerosis. / S. Sawcer, P.N. Goodfellow // Curr. Opin. Immunol. – 1998. – Vol.10. – P. 697-703.
5. Sawcer, S. Refining genetic associations in multiple sclerosis / S. Sawcer // Lancet Neurol. – 2008. – Vol.7. – P. 567-569.
6. Hafler, D.A. Risk alleles for multiple sclerosis indentified by a genomewide study / D.A. Hafler [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol.357. – No.9. – P. 851-862.
7. R del Rio. SNPs upstream of the minimal promoter control IL-2 expression and are candidates for the autoimmune disease-susceptibility locus Aod2/Idd3/Eae3 / R del Rio [et al.] // Genes and Immunity. – 2008. – No.9. – P.115–121.
8. McKay, F.C. Haplotypes of the interleukin 7 receptor alpha gene are correlated with altered expression in whole blood cells in multiple sclerosis / F.C. McKay [et al.] // Genes and Immunity. – 2008. – No.9. – P.1–6.
9. Polman, C.H. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria / C.H. Polman [et al.] // Ann Neurol. – 2011. – Vol.69. – P.292–302.
10. Koutsouraki, E. Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. / E. Koutsouraki, V. Costa, S. Baloyannis // Int Rev Psychiatry. – 2010. – Vol. 22. – P. 2-13.
11. Kurtzke, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) / J.F. Kurtzke // Neurology. – 1983. – Vol.33 (11). – P.1444-52.
12. Зайцев, Г.Н. Математический анализ биологических данных: учебное пособие / Г.Н. Зайцев. – М.: Наука, 1991. – 184с.
13. Лихачев, С.А. Рассеянный склероз: диагностика и лечение / С.А. Лихачев, В.В. Войтов, В.В. Ващилин, Г.Д. Ситник // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. – 2009. – №1. – С. 18-31.
14. Weber, F. IL2RA and IL7RA genes confer susceptibility for multiple sclerosis in two independent European populations / F. Weber [et al.] // Genes Immun. – 2008. – N.9 (3). – P. 259-263.
15. Pandit, L. Evaluation of the established non-MHC multiple sclerosis loci in an Indian population / L. Pandit [et al.] // Mult Scler. – 2011. – Vol.17. – No.8. – P. 922-930.

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант № Б09М – 003).

Поступила 13.10.2011 г.
Принята в печать 02.12.2011 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011

ТЕСТ-СИСТЕМА «БИОЛАКТАМ» – ЭФФЕКТИВНОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ БАКТЕРИЙ, УСТОЙЧИВЫХ К АНТИБИОТИКАМ БЕТА-ЛАКТАМНОГО РЯДА

ЖИЛЬЦОВ И.В.*, ВЕРЕМЕЙ И.С.*, СЕМЕНОВ В.М.*, НЕБОСЬКО Е.Л.**

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

*УЗ «Витебская областная клиническая инфекционная больница», бактериологическая лаборатория***

Резюме. Нами была разработана тест-система «БиоЛактам», позволяющая регистрировать уровень бета-лактамазной активности в биологических субстратах. В настоящем исследовании мы оценили принципиальную возможность определения бета-лактамазной активностибактериальных суспензий при помощи указанной тест-системы, а также провели анализ соответствия получаемых результатов данным общепринятых методов бактериологического обследования. Как оказалось, тест-система «БиоЛактам» может успешно использоваться для качественной и количественной оценки бета-лактамазной активности бактериальных суспензий. Получаемые при этом результаты хорошо согласуются с данными исследований с применением диско-диффузионного метода. При помощи тест-системы «БиоЛактам» можно с высокой степенью достоверности определить: 1) факт продукции клинически значимых количеств бета-лактамаз при уровне бета-лактамазной активности бактериальной суспензии >14,2%; 2) факт устойчивости к ингибитор-защищенным бета-лактамам при уровне бета-лактамазной активности бактериальной суспензии >26,5%; 3) факт устойчивости к цефалоспоринам 3-го поколения при уровне бета-лактамазнойактивности бактериальной суспензии > 81,2%; 4) при совместном использовании с диско-диффузионным методом– также факт наличия неферментативных механизмов устойчивости к бета-лактамным антибиотикам. Тест-система «БиоЛактам» оптимальна для определения уровня устойчивости энтеробактерий к бета-лактамным антибиотикам, ограниченно применима для определения уровня устойчивости грам(+) кокков к данным препаратам и не позволяет напрямую дифференцировать обычные бета-лактамазы от БЛРС.

Ключевые слова: *тест-система «БиоЛактам», бета-лактамазная активность, бактериальные суспензии, антибактериальная терапия, диско-диффузионный метод.*

Abstract. We have elaborated the test system «BioLactam» enabling the registering of 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 bacterial suspensions using the above mentioned test system; also we have made the analysis of the conformity of the obtained results to the data of routine methods of bacteriological examination. It was determined that test system «BioLactam» may be successfully used for qualitative and quantitative evaluation of beta-lactamase activity of bacterial suspensions, and the results of testing are in good conformity with those obtained by disk diffusion method. By means of test system «BioLactam» we can determine the following phenomena with the high level of reliability: 1) production of clinically significant quantities of beta-lactamases if the level of beta-lactamase activity of bacterial suspension amounts to >14,2%; 2) resistance to inhibitor-protected beta-lactams if the level of beta-lactamase activity of bacterial suspension amounts to >26,5%; 3) resistance to cephalosporins of the 3rd generation if the level of beta-lactamase activity amounts to >81,2%; 4) when used together with disk diffusion method – also the fact of the presence of non-enzymatic mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics. Test system «BioLactam» is optimal for determining the level of resistance of enterobacteria to beta-lactam antibiotics; it may be of limited use for determination of gram positive cocci resistance to the given preparations and doesn't allow to directly differentiate ESBLs from ordinary beta-lactamases.

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-лактамным 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 [3-5]. 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-диффузионныйметодпозволяет получить удовлетворительную воспроизводимость результатовтолько 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.

С целью упрощения, ускорения и удешевления процедуры анализа устойчивости микроорганизмов к бета-лактамным антибиотикам, а также унификации получаемых результатов нами разработана тест-система «БиоЛактам». Указанная тест-система позволяет количественно оценивать уровень бета-лактамазной активности в биологических жидкостях (сыворотке крови, спинномозговой жидкости, моче, слюне, мокроте), а также в бактериальных суспензиях, приготовленных из заранее выделенных чистых культур микроорганизмов.

Соответственно, целью настоящего исследования была оценка принципиальной возможности определения бета-лактамазной активности бактериальных суспензий при помощи тест-системы «БиоЛактам», а также анализ соответствияполучаемых результатов данным общепринятых методов бактериологического обследования.

Методы

Бактериальные суспензии приготавливались из свежих (суточной инкубации) чистых культур энтеробактерий и золотистых стафилококков. Выделение и идентификацию микроорганизмов выполняли в соответствии с общепринятыми рекомендациями [9]. Исходным материалом для приготовления суспензий служили чистые культуры бактерий, растущие на поверхности питательных сред

(Эндо либо Ресселя – для энтеробактерий, желточно-солевом агаре – для стафилококков) в пробирках с «косым агаром». В пробирку с питательной средой вносилось 2-3 мл стерильного физиологического раствора хлорида натрия. После этого пробирка энергично встряхивалась до тех пор, пока жидкость над агаром не становилась опалесцирующей. Затем жидкость извлекалась из пробирки и (при необходимости) разводилась стерильным физиологическим раствором хлорида натрия до 0,5 ЕД стандарта мутности Макфарландапутем сравнения с эталоном. Часть полученной взвеси использовалась для определения бета-лактамазной активности, остаток мог быть использован для определения устойчивости бактерий к антибиотикам диско-диффузионным методом. Чувствительность анализа заметно повышалась, если бактериальная взвесь перед анализом подвергалась однократному замораживанию – оттаиванию, что приводило к разрушению части бактериальных тел и высвобождению заключенных в них бета-лактамаз. Все изученные нами 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. При этом был использован диско-диффузионный метод в его классическом варианте [6].

Всего был собран и изучен 131 клинический изолят, в том числе 45 изолятов E. coli, 29 изолятов Cytrobacterfrondi, 21 изолят Staphylococcusaureus, 10 изолятов Proteusvulgaris, 6 изолятов Proteusmirabilis, 5 изолятов Salmonellaenteritidis, по 4 изолята Enterobactercloacae и Klebsiella pneumoniae, по 2 изолята Salmonellalondon и Salmonellavirchov, и по 1 изоляту Proteusmorganii, Pseudomona-saeruginosa иSalmonellatyphimurium. Почти все перечисленные микроорганизмы были выделены из фекалий больных с острыми диарейными заболеваниями, госпитализированных в кишечное отделение ВОКИБ, в условиях бактериологической лаборатории ВОКИБ. Значительная часть изолятов золотистых стафилококков была выделена при бактериологическом исследовании мазков из ротоглотки. Определенно, отнюдь не все вышеупомянутые бактерии являлись причинными агентами соответствующих инфекционных заболеваний, поскольку лишь незначительная их часть принадлежит к облигатным патогенам человека (сальмонеллы, клебсиелла, синегнойная палочка); остальные относятся к условно-патогенной (стафилококки, энтеробактер) либо непатогенной (кишечная палочка, протей) флоре. Тем не менее, общеизвестно, что непатогенные и условно-патогенные энтеробактерии, а также золотистые стафилококки – комменсалы кожных покровов и слизистых, – отличаются высоким уровнем продукции бета-лактамаз (обычно класса А), нередко превышающим таковой у болезнетворных бактерий [11-16]. Кроме того, патогенные и непатогенные энтеробактерии свободно обмениваются факторами резистентности (обычно – перевиваемыми R-плазмидами), что было неоднократно документировано в научной литературе [13, 17].

В основе функционирования тест-системы «БиоЛактам» лежит спектрофотометрическая 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 [18]. 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 охарактери-

зовать 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

Анализ устойчивости испытуемых микроорганизмов к ключевым антибиотикам бета-лактамного ряда с применением диско-диффузионного метода показал, что 73 изолята из 131 (55,7%, 95% ДИ: 47,2…64,2) оказались устойчивы к ампициллину (из них 16, или 21,9% – умеренно чувствительны к данному антибиотику). Устойчивыми к амоксициллин/ клавуланату оказались 49 изолятов (37,4%, 95% ДИ: 29,1…45,7), в том числе умеренно чувствительных – 19 (38,8%). Устойчивыми к цефотаксиму оказалось всего 17 изолятов (13,0%, 95% ДИ: 7,2…18,7), из них умеренно чувствительных – 6 (35,3%).

Параллельный анализ бета-лактамазной активности тех же клинических изолятов бактерий, выполненный нами при помощи тест-системы «БиоЛактам», показал, что большая часть анализируемых микроорганизмов (111, или 84,7%, 95% ДИ: 78,6…90,9) обладала ненулевой бета-лактамазной активностью, т.е. продуцировала те или иные бета-лактамазы. Средний уровень и дисперсия значений указанной активности несколько разнились в зависимости от избранной методики пробоподготовки: так, в варианте, когда определялась активность нативной бактериальной суспензии, данные показатели составили 20,1% (95% ДИ: 14,8…25,4), медиана уровня активности – 7,3% (25‰ – 2,8, 75‰ – 25,0); в случае же, когда бактериальная суспензия перед анализом была подвергнута кратковременному замораживанию/ оттаиванию, средний уровень регистрируемой бета-лактамазной активности составил 34,3% (95%ДИ: 28,0…40,5), а медиана – 17,4% (25‰ – 6,6, 75‰ – 63,2). Повышение-регистрируемой бета-лактамазной активности, вероятно, происходитвследствие разрушения микробных тел с высвобождением содержащихся в их цитоплазме бета-лактамаз. Разница между медианами уровней бета-лактамазной активности бактериальных суспензий, регистрируемых при обоих вариантах пробоподготовки, оказалась статистически значимой (медианный критерий, p=0,007).

Корреляционный анализ Спирмена показал наличие статистически значимых обратных корреляций средней силы между уровнем бета-лактамазной активности бактериальных суспензий (здесь и далее – регистрируемой при использовании обработки замораживанием/ оттаиванием для подготовки проб) и диаметрами зон ингибирования вокруг дисков с ампициллином ($R=-0,683, p<0,0001$, $n=130$), амоксициллин/ клавуланатом ($R=-0,624$, $p<0,0001$, $n=130$) и цефотаксимом ($R=-0,515$, $p<0,0001$, $n=130$). Выявлены также прямые корреляции средней силы между уровнем бета-лактамазной активности бактериальных суспензий и наличием у соответствующих микроорганизмов устойчивости к вышеперечисленным антибиотикам (определеннойпри помощи диско-диффузионного анализа) – ампициллину ($R=0,615, p<0,0001$, $n=130$), амоксициллину/ клавуланату ($R=0,587$, $p<0,0001$, $n=130$) и цефотаксиму ($R=0,477$, $p<0,0001$, $n=130$). Таким образом, можно утверждать, что существует достаточно хорошее соответствие между результатами применения диско-диффузионного метода и разработанной нами тест-системы «БиоЛактам».

Наблюдаемая разница, вероятнее всего, обусловлена действием двух факторов: 1) значительной вариабельности результатов диско-диффузионного анализа, которую невозможно полностью преодолеть в условиях обычной бактериологической лаборатории; 2) феномена неферментативной устойчивости микроорганизмов к бета-лактамным антибиотикам. Ввиду того, что значительная часть микроорганизмов, вошедших в анализируемую выборку (n=25, или 19,1%), представлена грам(+) кокками, для которых неферментативная устойчивость является более типичной, чем продукция бета-лактамаз, нельзя ожидать полного совпадения результатов диско-диффузионного и нитроцефинового методов анализа, поскольку распад нитроцефина происходит лишь в присутствии бета-лактамаз либо ЧСА; здесь лежит одно из ограничений практической применимости предлагаемой нами тест-системы. Более того, некоторую часть выборки микроорганизмов, использованной в настоящем исследовании, составляют P. aeruginosa и различные виды сальмонелл (n=11, или 8,4%); указанные возбудители также способны реализовывать различные варианты неферментативной устойчивости к бета-лактамным антибиотикам [19-21].

Проведенный нами ROC-анализ показал, что при уровне бета-лактамазной активности бактериальной суспензии, равном или превышающем 14,2%, соответствующий возбудитель продуцирует клинически значимые количества бета-лактамаз, что приводит к существенному снижению эффективности антибиотиков бета-лактамного ряда (кроме цефалоспоринов 3-4 поколения, карбапенемов, монобактамов и ингибитор-защищенных препаратов). При сравнении с диско-диффузионным методом в качестве референсного чувствительность методики составляет 76,4% (95% ДИ: 64,9…85,6), специфичность – 82,8% (95% ДИ: 70,6…91,4), AUC=0,856 (95% ДИ: 0,784…0,912),p<0,0001.

Если определенная в процессе эксперимента бета-лактамазная активность бактериальной взвеси равна или превышает 26,5%, то соответствующий возбудитель устойчив также и к ингибитор-защищенным бета-лактамам. При сравнении с диско-диффузионным методом в качестве референсного чувствительность методики составляет 79,2% (95% ДИ: 65,0…89,5), специфичность – 79,3% (95% ДИ: 68,9…87,4), AUC=0,850 (95% ДИ: 0,777…0,907), p<0,0001.

В случае же, если зарегистрированная в ходе анализа бета-лактамазная активность бактериальной взвеси равна или превышает 81,2%, соответствующий возбудитель устойчив также к цефалоспоринам третьего поколения, т.е., возможно, является продуцентом БЛРС. При сравнении с диско-диффузионным методом в качестве референсного чувствительность методики составляет 82,4% (95% ДИ: 56,6…96,0), специфичность – 94,7% (95% ДИ: 88,8…98,8), AUC=0,908 (95% ДИ: 0,844…0,951),p<0,0001.

Таким образом, разработанная нами тест-система «БиоЛактам» позволяет с высокой степенью достоверности получать ряд важных сведений обустойчивости возбудителей инфекционных заболеваний к антибиотикам бета-лактамного ряда, что является необходимым условием для проведения рациональной антибактериальной терапии.

Если в ходе исследования с применением тест-системы «БиоЛактам» бета-лактамазная активность бактериальной суспензии оказалась невысокой (менее 14%), но, согласно данным правильно (с соблюдением стандартов NCCLS [6]) выполненного диско-диффузионного анализа, соответствующий клинический изолят устойчив к тем или иным бета-лактамным антибиотикам, можно констатировать, что данныйвозбудитель обладает каким-либо из неферментативных механизмов устойчивости к антибиотикам бета-лактамного ряда; в случае грам(+) кокковой флоры это, как правило, снижение аффинности ПСБ, а энтеробактерий – усиленный выброс антибиотиков из цитоплазмылибо снижение проницаемости наружной мембраны для бета-лактамных антибиотиков.

Можно заключить, что тест-система «БиоЛактам» не конкурирует с диско-диффузионным методом, а дополняет его, позволяя получать важную информацию о природе антибиотикоустойчивости микроорганизмов – возбудителей инфекционных заболеваний.

Разработанная нами тест-система оптимальна для определения устойчивости к бета-лактамным антибиотикам бактерий кишечной группы (т.е. различных штаммов кишечной палочки, псевдомонад, сальмонелл, шигелл, цитробактера, протея, клебсиелл и т.п.), поскольку их устойчивость к бета-лактамным антибиотикам опосредуется почти исключительно продукцией разнообразных бета-лактамаз. Соответственно, тест-система ограниченно применима для определения уровня устойчивости к бета-лактамам грам(+) кокков (т.е. различных штаммов стрепто- и стафилококков), поскольку устойчивость данных бактерий к препаратам бета-лактамной группы может обусловливаться как продукцией бета-лактамаз (ряд штаммов стафилококков), так и модификацией пенициллин-связывающих белков (все стрептококки, часть стафилококков). В последнем случае тест-система покажет отсутствие бета-лактамазной активности бактериальной взвеси при фактическом наличии устойчивости анализируемой культуры к антибиотикам бета-лактамной группы. Кроме того, тест-система не позволяет напрямую дифференцировать обычные бета-лактамазы от БЛРС, поскольку и те, и другие эффективно разрушают нитроцефин.

Заключение

1. Разработанная нами тест-система «БиоЛактам» может успешно использоваться для качественной и количественной оценки бета-лактамазной активности бактериальных суспензий. Получаемые при этом результаты хорошо согласуются с данными параллельных исследований с применением диско-диффузионного метода, с поправкой на неизбежные огрехи при постановке последнего, а также с учетом того факта, что устойчивость ряда микроорганизмов к бета-лактамным антибиотикам не связана с продукцией бета-лактамаз.

2. При помощи тест-системы «БиоЛактам» можно с высокой степенью достоверности определить:

– факт продукции клинически значимых количеств бета-лактамаз при уровне бета-лактамазной активности бактериальной суспензии >14,2% (чувствительность данного теста составляет 76,4%, специфичность – 82,8%);

– факт устойчивости к ингибитор-защищенным бета-лактамам при уровне бета-лактамазной активности бактериальной суспензии >26,5% (чувствительность данного теста составляет 79,2%, специфичность – 79,3%);

– факт устойчивости к цефалоспоринам 3-го поколения при уровне бета-лактамазной активности бактериальной суспензии >81,2% (чувствительность данного теста составляет 82,4%, специфичность – 94,7%);

– при совместном использовании с диско-диффузионным методом бактериологического анализа – также факт наличия неферментативных механизмов устойчивости к бета-лактамным антибиотикам.

3. Тест-система «БиоЛактам» оптимальна для определения уровня устойчивости энтеробактерий к бета-лактамным антибиотикам, ограниченно применима для определения уровня устойчивости грам(+) кокков к данным препаратам и не позволяет дифференцировать обычные бета-лактамазы от БЛРС.

Литература

1. Perez-Llarena, F.J. Beta-lactamase inhibitors: the story so far / F.J. Pйrez-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. Голубева, И.В. Энтеробактерии: Руководство для врачей / И.В. Голубева, В.А. Килессо, Б.С. Киселева. Под ред. ПокровскогоВ.И. // М.: Медицина. – 1985. – 427 с.
10. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 10th informational supplement // NCCLS Document M100-S9. – 1999. – P. 141-156.
11. Desgrandchamps, D. Antibiotics 1992: mechanism of resistance and its clinical relevance / D.Desgrandchamps // Schweiz. Med. Wochenschr. – 1992. – Vol. 122, №8. – P. 247-256.
12. Livermore, D.M. Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics / D.M. Livermore // Scand. J. Infect. Dis. Suppl. –1991. – Vol. 78. – P. 7-16.
13. Medeiros, A.A. Spread of a «Pseudomonas – specific» beta-lactamase to plasmids of enterobacteria / A.A. Medeiros, R.W. Hedges, G.A. Jacoby // J. Bacteriol. – 1982. – Vol. 149, №2. – P. 700-707.
14. Occurrence and mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics in clinically important species of Enterobacter / D. Michбlkovб-Papajovб [et al.] // Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. – 2001. – Vol. 50, №3. – P. 121-130.
15. Okamoto, R. AmpC beta-lactamases producing bacteria / R. Okamoto, R. Nakano // Nippon Rinsho. – 2001. – Vol. 59, №4. – P. 707-711.
16. Philippon, A. Beta-lactamases of Gram negative bacteria: never-ending clockwork / A. Philippon, G.Arlet // Ann. Biol. Clin. – 2006. – Vol. 64, №1. – P. 37-51.
17. Characterization of endemic S. flexneri strains in Somalia: antimicrobial resistance, plasmid profiles, and serotype correlation / M. Casalino [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1994. – Vol. 32, №5. – P. 1179-1183.
18. 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.
19. Mechanisms of beta-lactam resistance amongst Pseudomonas aeruginosa isolated in an Italian survey / G. Bonfiglio [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 1998. – Vol. 42, №6. – P. 697-702.
20. Multidrug efflux pump AcrAB of Salmonella typhimurium excretes only those beta-lactam antibiotics containing lipophilic side chains / H. Nikaido [et al.] // J. Bacteriol. – 1998. – Vol. 180, №17. – P. 4686-4692.
21. Role of efflux pump(s) in intrinsic resistance of Pseudomonas aeruginosa: active efflux as a contributing factor to beta-lactam resistance / X.Z. Li [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 1994. – Vol. 38, №8. – P. 1742-1752.

Поступила 25.07.2011 г.
Принята в печать 02.12.2011 г.

© КОПЫТОВ А.В., 2011

МОТИВЫ УПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ ПОДРОСТКАМИ И МОЛОДЫМИ ЛЮДЬМИ С ПРОБЛЕМАМИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

КОПЫТОВ А.В.

УО «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра психиатрии и медицинской психологии

Резюме. В статье представлены результаты мультицентрового клинического обсервационно-аналитического исследования 606 субъектов мужского пола подросткового и молодого возраста 14-25 лет на предмет изучения мотивов употребления алкоголя. Основную группу составили 398 человек, страдающих алкогольной зависимостью, и 208 субъектов группы контроля без алкогольных проблем. Выявлена приоритетная роль личностной мотивации при употреблении алкоголя. Данный тип мотивов отражает наличие внутренних психологических проблем у современных подростов и молодых людей. Употребление алкоголя используется в качестве примитивной, наиболее простой дезадаптивной стратегии их разрешения. Результаты исследования можно использовать для дифференцированного подхода в профилактической и реабилитационной работе с данным контингентом.

Ключевые слова: *мотивы, подростки, алкогольная зависимость (АЗ).*

Abstract. In this article the results of multicentral clinical observational analytical study of 606 male subjects at the adolescent and young age of 14-25 years concerning the motives of alcohol use are presented. The main group of 398 persons suffering from alcohol dependence and the control group consisting of 208 persons without alcohol-related problems were examined. The primary role of personal motivation on using alcohol was determined. This type of motivation shows that modern adolescents and young people have inner psychological problems. Alcohol consumption is used as a primitive, and the simplest dysadaptive strategy of solving them. The results of the study may be used when developing a differentiated approach to preventive and rehabilitation work with this contingent.

Изучение мотивов употребления психоактивных веществ является одной из важнейших предпосылок для разработки мер лечения и профилактики зависимостей. Если задать вопрос о мотивах употребления алкоголя подростками, то большинство респондентов в популяции сделают акцент на социальных мотивах (традиции, праздники, развлекательные мероприятия и др.), гедонистических (для получения удовольствия) или поведенческой распущенности, влиянии особенностей воспитания или семейного уклада. Несмотря на кажущуюся простоту вопроса и «общеизвестность ответов» на него, все выглядит не так однозначно. С учетом современного развития общества меняются многие парадигмы, в том числе и факторы, определяющие паттерны поведения человека и его мотивы.

Исследования мотивов употребления алкоголя у молодых людей начали проводиться уже давно [12, 14]. В 1988 году Cox W. M. и Klinger E. разработали собственную мотива-

Адрес для корреспонденции: *220053, г. Минск, ул.Ириновская, д. 9. Тел.раб.: 8 (017) 289-81-20; тел.моб.: 8 (029) 650-59-01 – Копытов А.В.*

ционную модель употребления алкоголя [12], основанную на том, что люди употребляют алкоголь с целью достижения определенных результатов, а также принимают решения о том, следует ли им пить или нет. Эти решения являются сочетанием эмоциональных и рациональных процессов, происходящих на основе аффективных изменений, которых человек надеется достичь путем употребления алкоголя. Мотивы могут быть связаны с прямым химическим воздействием алкоголя (снижением напряжения, улучшением настроения и др.) или непрямым (принятие в группе сверстников и др.) [9, 12].

В подростковом и молодом возрасте основные мотивы употребления психоактивных веществ: получение удовольствия [3], повышение самооценки и самоутверждения, улучшение коммуникации, реакции подражания, манипуляции, конформность, любопытство [4], бравада [6]; реже - протестное поведение или гедонизм; еще реже - пассивная подчиняемость или неосознанное [15]. Отмечается недифференцированность мотивов и отсутствие «мотивационных установок» у молодых людей [16], которая больше свойственна подросткам с девиантным поведением [2]. В основе алкогольной мотивации у подростков часто лежит психологическая особенность поиска новизны или «предрасположенности к переменам», отражающая готовность изменить свой статус в процессе развития [4].

Мотивы употребления меняются с возрастом, со стажем алкоголизации, изменением клинической картины и др., а также зависят от культуральных и этнических особенностей.

Исследований по изучению мотивов употребления алкоголя не очень много. Большинство современных исследований проведены в странах Северной Америки на выборке учащихся колледжей [10, 11, 16]. Следовательно, для объективизации ответа по данному вопросу необходимо проводить исследования в других странах и на различных возрастных группах.

Изучение мотивов употребления являются важными базовыми мероприятиями для последующего оказания медико-психологической помощи.

Дизайн исследования: клиническое обсервационно-аналитическое исследование с использованием направленного формирования исследовательских групп методом случай-контроль.

Цель исследования – определение мотивов потребления алкоголя лицами подросткового и молодого возраста для обоснования лечебно-реабилитационных мероприятий.

Задачи исследования – изучить алкогольную мотивацию у лиц подросткового и молодого возраста, страдающих АЗ; изучить алкогольную мотивацию у лиц группы контроля; провести анализ алкогольных мотивов с учетом различных социально-демографических, психологических факторов; установить влияние мотивов на клинические проявления алкогольной зависимости.

Методы

Выборка состояла из 606 субъектов мужского пола 14 до 25 лет, разделенных на 2 группы. Первая группа из 398 субъектов мужского пола подросткового и молодого возраста с АЗ являлась основной (ОГ). Все пациенты состояли на учете у наркологов и/или проходили лечение в ГКНД г. Минска, Брестского, Гомельского, Могилевского ОНД, ГУ «РНПЦ психического здоровья», УЗ «Лепельская ОПБ». Вторая группа - 208 человек, являлась контрольной (КГ) и отличалась только отсутствием алкогольных проблем. Общая характеристика выборки представлена в таблице 1.

Диагностика АЗ проводилась в соответствии критериями МКБ-10, AUDIT [5], «БИТА» (версия 2.3-3.01.2001) [7]. Опросник «Мотивы потребления алкоголя» (МПА) [1]. По результатам опросника определяется 3 основных шкалы МПА, каждая из которых включает по три субшкалы. Шкала социально-психологических мотивов включает: традиционные (Тр), субмиссивные (Сб), псевдокультурные (Пс). Шкала личностных мотивов включает: гедонистические (Гд), атарактические (Ат), мотивы гиперактивации (Га). Шкала патологических мотивов включает: абстинентные (Аб), аддиктивные (Ад), самоповреждение (Сп). Сумма показателей 3 шкал состав-

Таблица 1

Общая характеристика выборки

Параметры		Группы		p
		ОГ n=398	КГ n=208	
Возраст (лет)		20,97±0,33	21,56±0,29	>0,05
Образование	Среднее (%)	58,8	50,3	>0,05
	Среднее специальное (%)	41,1	42,6	>0,05
	Высшее (%)	1,1	7,1	<0,05
Период (лет) формирования АЗ		2,75±0,16	-	
Возраст начала употребления алкоголя (лет)		15,02±0,18	16,01±0,57	<0,05
Стаж АЗ (лет)		3,54±0,2	-	
Отягощенная наследственность по АЗ (%)		69,1	38,1	<0,05
Место жительства город/село (%)		70,2 / 29,8	73,8 / 23,2	>0,05
AUDIT (баллы)		24,27±0,74	4,54±0,54	<0,05

ляет общее мотивационное напряжение (ОМН).

Статистическая обработка проводилась с использованием программы SPSS 17.0. Статистическая значимость различий при $p<0,05$.

Результаты

ОМН в ОГ выше, нежели у сверстников из КГ ($p<0,01$). Данные представлены в таблице 2.

В ОГ среднегрупповой показатель ОМН составляет 55,3% от максимально возможного, что свидетельствует о достаточно высоком мотивационном потенциале употребления алкоголя у лиц ОГ и осознанной потребности в употреблении, несмотря на молодой возраст.

Субъекты ОГ имеют достоверно более высокие показатели по всем видам мотивов (табл. 2) по сравнению с КГ, что отражает основные тенденции межгрупповых отличий, заложенных в критерий подбора групп.

Более существенный интерес представляют результаты внутригруппового анализа структуры МПА. В ОГ ведущую роль играют личностные мотивы ($p<0,01$), что на первый взгляд отличается от существующих мнений о приоритете социально-психологических мотивов в данном возрасте [6, 8, 13, 14]. В КГ нет четкой дифференцировки в преобладании личностных или социально-психологических мотивов ($p>0,05$). Это может быть обусловлено отсутствием проблем с алкоголем в данной группе. Достоверно более низкие значения у субъектов обеих групп по шкале патологических мотивов (табл. 2) может быть обусловлено небольшим стажем АЗ (или употребления алкоголя в КГ) и меньшей значимостью биологических последствий в данном возрасте.

Наиболее высокие показатели в ОГ по личностным мотивам подтверждают ее целенаправленность. Алкоголь употребляют преимущественно для разрешения внутриличностных проблем.

Анализ структуры различных подтипов МПА в группах позволяет более детально определить мотивы употребления алкоголя у исследуемого контингента. В ОГ ведущее место занимают атарактические мотивы ($p<0,05$), второе – псевдокультуральные ($p<0,05$), третье – гедонистические ($p<0,05$). В КГ соответственно псевдокультуральные ($p<0,05$), гедонистические ($p<0,05$), атарактические ($p<0,05$) мотивы (табл. 2).

Наименее значимыми в КГ являются патологические и субмиссивные ($p<0,05$), в ОГ – аддиктивные, самоповреждающие и субмиссивные ($p<0,05$).

Таблица 2

Результаты данных по опроснику мотивов употребления алкоголя в основной и контрольной группах (в баллах)

Основные характеристики									
ОГ (б)	Общее мотивационное напряжение = 120,31±2,8*								
КГ (б)	Общее мотивационное напряжение = 94,52±3,4								
	Мотивы								
	Социально-психологические			Личностные			Патологические		
ОГ	40,5±0,8*			43,5±1,1*			37,5±2,6*		
КГ	33,59±1,2			32,9±1,5			27,97±1,2		
	Тр	Сб	Пс	Гд	Ат	Га	Аб	Ад	Сп
ОГ	13,95*± 0,3	11,43*± 0,4	15,02*± 0,3	14,59*± 0,4	15,09*± 0,4	13,84*± 0,4	13,1*± 0,5	11,89*± 0,4	11,45*± 0,4
КГ	10,44± 0,5	9,61± 0,6	13,47± 0,4	11,79± 0,5	11,2± 0,6	10,01± 0,5	8,95± 0,5	9,08± 0,5	9,98± 0,5

Примечание: * – $p<0,01$ (межгрупповые отличия).

Обсуждение

Приоритетная роль атарактической мотивации в ОГ свидетельствует о внутриличностных проблемах. Алкоголь они принимают в связи с желанием нейтрализовать негативные эмоциональные переживания. Чаще всего в роли негативных эмоциональных переживаний выступают тревога, напряжение либо депрессивный фон. В современном обществе увеличивается количество различных социальных факторов, приводящих к изменению эмоционального состояния. По данным литературы, атарактическая мотивация является преобладающей при патохарактерологическом и психопатологическом типах девиантного поведения, а употребление ПАВ происходит при таких симптомах, как тревожный, фобический, депрессивный, дисфорический [4]. В КГ атарактические мотивы занимают лишь третью позицию и выраженность их достоверно ниже по сравнению с псевдокультуральными и гедонистическими. Существующая тенденция может свидетельствовать о проблемах в эмоциональной сфере у современного поколения молодых людей и подростков. С учетом того, что атарактические мотивы входят в тройку ведущих мотивов в обеих группах, общим для лиц ОГ и КГ является наличие дисгармонии во внутреннем душевном состоянии. Отличительной характеристикой является то, что субъекты ОГ применяют неадаптивные стратегии для его коррекции, в виде употребления алкоголя.

В той и другой группах в тройку ведущих мотивов входят псевдокультуральные мотивы, относящиеся к группе социальных. Это является вполне закономерным в подростковой и молодежной среде, так как употребление спиртных напитков в основном происходит в компаниях. В КГ псевдокультуральные мотивы занимают лидирующее положение, в ОГ уступают лишь атарактическим мотивам. Псевдокультуральная мотивация, отражает стремление человека приспособить свой личный опыт к «алкогольным ценностям» микросреды. Принципиальное отличие среды пребывания и окружения у лиц ОГ и КГ позволяет дифференцированно подходить к интерпретации полученных данных. Лица ОГ в основном находятся в кругу себе подобных. Их обычная среда пребывания – алкогольная компании, куда они идут осознанно и дорожат пребыванием в ней. У лиц КГ псевдокультуральная мотивации отражает позицию – избегание роли «белой вороны». Для них важно не само употребление алкоголя, а демонстрация этого процесса окружающим. Чаще встречается при наличии личностных особеннос-

тей и патохарактерологическом типе девиантного поведения, в частности в рамках истерических характерологических расстройств [4]. Употребление, хотя и с демонстративной целью, когда носит систематический характер, особенно у лиц с наследственной отягощенностью по АЗ и соответствующих средовых условиях, достаточно быстро приводит к формированию болезни. Это в большей степени касается лиц ОГ, среди которых достоверно больше лиц имеют отягощенную наследственность 69,1% против 38,1% в КГ (χ^2=21,5, p<0,05) и больше лиц воспитывающихся в неблагополучных семьях 40,1% против 71% в КГ (χ^2=61,32, p<0,05).

Гедонистические мотивы отражают стремление получить физическое и психологическое удовольствие от действия алкоголя. Поэтому нахождение их среди ведущих у подростков и молодежи не вызывает удивления и вполне оправдано. Гедонистическая мотивация может выступать продолжением атарактической, но несколько отличающаяся по сути. Атарактическая мотивация имеет цель приведение эмоционального состояния в норму, а гедонистическая способствует повышению нормального настроения. Поэтому ее более высокая позиция у лиц КГ, в сочетании с псевдокультуральной мотивацией, отражает стремление получить удовольствие от употребления алкоголя в компании. В ОГ в компании себе подобных употребляют алкоголь для коррекции эмоционального дискомфорта и лишь потом для получения удовольствия. Гедонистическая мотивация является типичной для аддиктивного поведения. При этом алкоголь употребляют для эйфоризирующего эффекта, способствующего быстрому и резкому повышению настроения, благодушия [4]. Человек с аддиктивной направленностью поступков склонен искать в алкоголе способ ухода от реальности.

В КГ не существует алкогольных проблем, поэтому биологическая мотивационная составляющая является малоактуальной. Низкую значимость в КГ субмиссивных мотивов можно объяснить отсутствием давления алкогольной среды, из-за редкого пребывания в ней, либо умением противостоять ее влиянию. В ОГ не все патологические мотивы пребывают в аутсайдерах, в отличие от лиц КГ. Абстинентная мотивация у лиц ОГ в структуре общих мотивов занимает более высокое место, чем в КГ. Это может свидетельствовать о быстрой прогредиентности АЗ, несмотря на небольшой стаж зависимости. В ОГ менее выражена мотивация, когда алкоголь употребляют с целью коррекции ауто/ гетероагрессии, в качестве протеста либо под психологическим давлением извне. Это еще раз свидетельствует о добровольном, осознанном употреблении спиртного.

Высокие абсолютные средние показатели в ОГ по мотивам гиперактивации (табл. 2), которые входят в пятерку ведущих мотивов, свидетельствуют о проблемах в кинестетической сфере и сенсорной депривации. С учетом того, что в ОГ имеется 69,12% лиц с отягощенной алкогольной наследственностью, можно предположить о ее роли в наличии проблем в сфере чувств у данного контингента. Алкоголь в этих случаях употребляют для «оживления» кинестетической модальности.

Таким образом, структуру мотивов употребления алкоголя можно рассматривать при разработке профилактических программ для подростков и молодежи, подверженных риску употребления алкоголя и имеющих алкогольные проблемы. Лечебно-реабилитационные мероприятия должны быть адекватны патогенетическим механизмам формирования алкогольной мотивации. Для обоснованного применения тех или иных видов терапии АЗ необходимо провести комплексную диагностику мотивационной составляющей. В первую очередь работа по ее купированию должна быть направлена на коррекцию внутриличностных эмоциональных проблем, хотя в последнее время многие психотерапевты увлечены социально-ориентированными методами работы, которые не всегда могут быть успешны у данного контингента с учетом вышеизложенных данных.

Заключение

Анализ МПА у подростков и молодых людей, имеющих АЗ, позволяет установить следующие закономерности:

– высокий уровень ОМН отражает потребность в употребления алкоголя;

– ведущими МПА являются личностные мотивы, преимущественно атарактического и гедонистического подтипов (в контроле социально-психологические);

– приоритет атарактической мотивации свидетельствует об употреблении алкоголя с целью коррекции эмоциональных проблем;

– высокое показатели по атарактическим и низкие по самоповреждающим и субмиссивным мотивам отражают осознанность и целенаправленность употребления алкоголя;

– незначительная актуальность социальной мотивации предопределяет низкую эффективность социально-ориентированных программ и пропагандистско-лекторских мероприятий для группы лиц подросткового и молодого возраста с АЗ;

– индивидуализация и дифференцированность лечебно-профилактических мероприятий, с учетом полученных данных, позволит повысить их эффективность.

Литература

1. Завьялов, В.Ю. Психологические аспекты формирования алкогольной зависимости / В.Ю. Завьялов. – Новосибирск: Наука, 1988. – 198 с.
2. Заиграев, Г.Г. Общество и алкоголь / Г. Г. Заиграев. – М.: НИИ МВД РФ, 1992. – 200 с.
3. Личко, А.Е. Подростковая наркология: рук. / А.Е. Личко, В.С. Битенский. – Л.: Медицина, 1991. – 304 с.
4. Менделевич, В.Д. Наркозависимость и коморбидные расстройства поведения (психологические и психопатологические аспекты) / В. Д. Менделевич. – М.: МЕДпрессинформ, 2003. – 328 с.
5. Наркология: национальное рук. / под ред. Н.Н. Иванца. И.П. Анохиной.
6. Пятницкая, И. Н. Подростковая наркология: руководство для врачей / И. Н. Пятницкая. – М.: ООО «Мединформагентство», 2008. – 256 с.
7. Руководство по ведению протоколов Белорусского индекса тяжести аддикции (B-ASI)/В.Б. Поздняк и др. // Белорусский наркологический проект [Электронный ресурс]. – 2001. – Режим доступа: http// www.beldrug.org.
8. Сердюк, А.А. Структура мотивации потребления алкоголя в различных возрастных группах харьковчан / А.А. Сердюк // Проблеми екстремальної психіатрії: матеріали науково-практ. конф. «Платоновські читання». – Харків, 2000. – С. 83-84.
9. Bradley, J. R. Expectations, alienation, and drinking motives among college men and women / J. R. Bradley, R. S. Carman, A. Petree // J. Drug Educ. – 1991. – Vol. 21, № 1. – P. 27-33.
10. Clark, D. B. Anxiety and the Development of Alcoholism / D. B. Clark, M. A. Sayette // Am. J. Addict. – 1993. – Vol. 6, № 3. – P. 59-76.
11. Cooper, M.L. A motivational perspective on risky behaviors: the role of personality and affect regulatory processes / M.L. Cooper, V. B. Agocha, M.S. Sheldon // J. Pers. – 2000. – Vol. 68, № 6. – P. 1059-1088.
12. Cox, W. M. A motivational model of alcohol use / W. M. Cox, E. Klinger // J. Abnorm. Psychol. – 1988. – Vol. 97, № 2. – P. 168-180.
13. Gire, J. T. A cross-national study of motives for drinking alcohol / J. T. Gire // Subst. Use Misuse. – 2002. – Vol. 37, № 2. – P. 215-223.
14. Jung, J. Drinking motives and behavior in social drinkers / J. Jung // J. Stud. Alcohol. – 1977. – Vol. 38, № 5. – P. 944-952.
15. Pedersen, E. R. Assessment of perceived and actual alcohol norms in varying contexts: Exploring social impact theory among college students / E. R. Pedersen, J. W. Labrie, A. Lac // Addictive Behaviors. – 2008. – Vol. 33, № 4. – P. 552-564.
16. Windle, M. Coping strategies, drinking motives, and stressful life events among middle adolescents: associations with emotional and behavioral problems and with academic functioning / M. Windle, R. C. Windle // J. Abnorm. Psychol. – 1996. – Vol. 105, № 4. – P. 551-560.

Поступила 15.11.2011 г.
Принята в печать 02.12.2011 г.

© ИВАНОВ В.С., ЧЕРКАСОВА О.А., 2011

ЗАГРЯЗНЕНИЕ ПОЧВ г. ВИТЕБСКА СУЛЬФАТАМИ, НИТРАТАМИ И НЕФТЕПРОДУКТАМИ

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. Целью исследования было обследование почвенного покрова г. Витебска на загрязнение промышленными токсикантами – сульфатами, нитратами и нефтепродуктами. Для определения содержания исследуемых поллютантов было отобрано и проанализировано 173 почвенных образца в различных районах города за период обследования с 1999 по 2009 гг. В отобранных образцах почв определяли содержание сульфатов, нитратов, нефтепродуктов, гранулометрический состав и кислотность (pH). При анализе полученных данных установлено, что почвенный покров г. Витебска на значительной территории испытывает негативное химическое воздействие в основном от промышленного комплекса (стационарные источники) – загрязнение сульфатами и нитратами, а также выбросов автотранспорта – загрязнение нефтепродуктами. Нефтепродукты являются преимущественными загрязнителями почв г. Витебска в отношении не только к местным фоновым значениям, но и к ПДК (ОДК), далее следуют нитраты и сульфаты. Центральная часть города наиболее загрязнена и пространственная структура ее загрязнения представлена отдельными полосами, тянущимися в направлении с запада на восток, что обусловлено спецификой размещения производства и плотностью транспортной сети. Менее загрязненные участки приурочены к черте города, где наблюдается меньшее скопление промышленных предприятий и котельных установок.

Ключевые слова: *загрязнение, почва, сульфаты, нитраты, нефтепродукты.*

Abstract. The aim of this study was the inspection of soil cover of Vitebsk city to detect industrial pollution with such pollutants as sulfates, nitrates and oil products. For detection of the pollutants content in the soils of Vitebsk 173 soil samples taken in various areas of the city during the investigation period from 1999 to 2009 were analyzed. In these samples sulfates, nitrates and oil products content, granulometric composition and acidity (pH) have been determined. The analysis of the obtained data has shown that the soil cover of Vitebsk on considerable territory is under the negative chemical influence mainly from the industrial complex (stationary sources) – pollution with sulfates and nitrates, and also vehicle emissions – pollution with oil products. Oil products are primary pollutants of Vitebsk soils in respect not only to local background values, but also to maximum concentration limit, nitrates and sulfates following them. The central part of the city is most polluted and represented by the separate strips extending from the west to the east that is caused by the specific character of industrial localization and the density of transportation network. Less polluted areas are situated on the city boundaries where there are fewer industrial enterprises and boiler-plants.

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.*

Вследствие интенсивной техногенной нагрузки на ограниченных по площади территориях проблемы загрязнения среды приобретают в городах особую остроту, поскольку именно здесь ярко выражены два основных процесса техногенеза: концентрирование больших масс химических элементов и их рассеивание. По этой причине город представляет собой территории, где практически ни один компонент среды обитания не избежал существенной геохимической трансформации. В связи с этим в деле охраны природы и, в частности, почвенного покрова особое значение приобретает мониторинг.

Мониторинг земель представляет собой систему наблюдений за состоянием земельного фонда для своевременного выявления изменений, их оценки, прогноза, предупреждения и устранения последствий негативных процессов. Необходимость анализа и оценки состояния почвенного покрова городов обусловлена способностью почв депонировать загрязняющие вещества, поступающие на ее поверхность с атмосферными осадками, аэрозольными выпадениями, бытовыми и производственными отходами. Накопившиеся в толще почвенного покрова загрязняющие вещества оказывают негативное воздействие на природную среду и представляют опасность для здоровья людей. Целью проведения мониторинга на техногенное загрязнение почв города является оценка степени загрязнения почв токсикантами промышленного происхождения. В качестве критерия используются показатели предельно-допустимой или ориентировочно-допустимой концентрации (ПДК, ОДК) элементов – загрязнителей в почве и фоновые значения содержания, характерные для почв Витебской области [8]. Особенно опасными из изучаемых поллютантов для почв являются нефтепродукты, далее следуют нитраты и сульфаты, которые аккумулируются в верхних самых плодородных слоях, накапливаются в растительной продукции, а через нее по цепи питания попадают в организм животных и человека [1, 3].

В связи с этим цель работы - обследование почв г. Витебска на загрязнение промышленными токсикантами – сульфатами, нитратами и нефтепродуктами для получения достоверной информации о современной ситуации и динамике изменения состояния и свойств почв, а также оценки и прогнозирования состояния почв для разработки экологически обоснованных рекомендаций по их рациональному использованию и охране.

Методы

Для определения содержания сульфатов, нитратов и нефтепродуктов в почвах г. Витебска было отобрано и проанализировано 173 почвенных образца за период обследования с 1999 по 2009 гг. в различных районах и функциональных зонах города (вблизи производственно-коммунальной, жилой, общественной, ландшафтно-рекреационной) [4]. В отобранных образцах почв из верхнего почвенного горизонта определялось содержание сульфатов, нитратов, нефтепродуктов, гранулометрического состава и кислотности (pH) на pH-метре.

Определение содержания сульфатов в почве осуществлялось на спектрофотометре СФ-46 [2], нитратов - ионометрическим методом [6], нефтепродуктов - в соответствии со стандартной методикой [2]. pH почв определялся потенциометрическим способом на pH-метре [5], гранулометрический состав - визуально при отборе почвенного образца.

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

Результаты полученных данных показали, что основу гранулометрического состава почв г. Витебска представляет супесь (83%) и суглинок (около 17%), кислотность отобранных почвенных образцов варьировала от слабо кислой до нейтральной (табл. 1).

Таким образом, кислотность почвы изменялась в пределах 5,41-8,84 ед. в зависимости от типа почвы и в среднем составила - 7,16 ед.

Таблица 1

Уровень pH-среды в почвах г. Витебска за период 1999-2009 гг.

Год	Кислотность, ед.		
	Среднее значение	Минимум	Максимум
1999	8,2	7,37	8,69
2003	6,96	6,08	8,01
2007	6,41	5,48	7,5
2009	7,08	5,41	8,84
1999-2009	7,16 ± 0,35	-	-

Результаты исследований загрязнения городских почв сульфатами, нитратами и нефтепродуктами за период с 1999 по 2009 гг. представлены в таблицах 2-5.

Полученные результаты сравнивались с местными фоновыми значениями, ПДК (ОДК) содержания нефтепродуктов, нитратов и сульфатов в почвах г. Витебска за период с 1999 по 2009 гг.

Наиболее часто встречающиеся концентрации нефтепродуктов в почве города находились в пределах 53,3-96,7 - в 2003 г., 10,0-93,3 - в 2007 г. и 96,7-146,7 мг/кг - в 2009 г. Прослеживается тенденция увеличения среднего содержания загрязнителя в почвах города за исследуемый период.

Максимальное содержание нефтепродуктов обнаружено вблизи котельной «Нов-

Таблица 2

Содержание сульфатов, нитратов и нефтепродуктов в почвах г. Витебска в 1999 г., мг/кг

Показатель	Загрязняющее вещество		
	SO_4^- (n=19)	NO_3^- (n=19)	Нефтепродукты
Максимальные значения, мг/кг	58,8 (p<0,05)	100,0 (p<0,05)	не определено
Минимальные значения, мг/кг	12,5	1,7	
Средние значения, мг/кг	34,1	34,8	
% проб с превышением ПДК (ОДК)	нет	нет	
% проб с превышением фоновых значений	нет	36,8	
Фоновые значения за 1999 г.	63,5	47,8	
ПДК (ОДК)	160,0	130,0	50,0

Таблица 3

Содержание сульфатов, нитратов и нефтепродуктов в почвах г. Витебска в 2003 г., мг/кг

Показатель	Загрязняющее вещество		
	SO_4^- (n=50)	NO_3^- (n=50)	Нефтепродукты (n=50)
Максимальные значения, мг/кг	57,5 (p<0,05)	69,2 (p<0,05)	763,3 (p<0,05)
Минимальные значения, мг/кг	20,0	9,1	0
Средние значения, мг/кг	36,85	30,59	84,3
% проб с превышением ПДК (ОДК)	нет	нет	58
% проб с превышением фоновых значений	32	40	98
Фоновые значения за 2003 г.	41,6	31,8	<5
ПДК (ОДК)	160,0	130,0	50,0

Таблица 4

Содержание сульфатов, нитратов и нефтепродуктов в почвах г. Витебска в 2007 г., мг/кг

Показатель	Загрязняющее вещество		
	SO_4^- (n=50)	NO_3^- (n=50)	Нефтепродукты (n=50)
Максимальные значения, мг/кг	114,0 (p<0,05)	61,7 (p<0,05)	286,7 (p<0,05)
Минимальные значения, мг/кг	16,8	11,0	<5
Средние значения, мг/кг	60,23	27,23	52,14
% проб с превышением ПДК (ОДК)	нет	нет	42
% проб с превышением фоновых значений	86	64	80
Фоновые значения за 2007 г.	44,7	21,6	<5
ПДК (ОДК)	160,0	130,0	50,0

Таблица 5

Содержание сульфатов, нитратов и нефтепродуктов в почвах г. Витебска в 2009 г., мг/кг

Показатель	Загрязняющее вещество		
	SO_4^- (n=54)	NO_3^- (n=54)	Нефтепродукты (n=54)
Максимальные значения, мг/кг	154,3 (p<0,05)	119,2 (p<0,05)	1131,7 (p<0,05)
Минимальные значения, мг/кг	20,1	9,6	<5
Средние значения, мг/кг	74,7	48,3	101,4
% проб с превышением ПДК (ОДК)	нет	нет	66
% проб с превышением фоновых значений	66,6	57,4	94,5
Фоновые значения за 2009 г.	62,1	56,7	<5
Средние фоновые значения за 1999-2009 гг.	52,98	39,48	<5
ПДК (ОДК)	160,0	130,0	50,0

ка» - 1131,7 мг/кг, что, предположительно, связано с переливом (разливом) нефтепродуктов при заполнении наземного резервуара, т.к. была обнаружена лужа размером 2×1,5 м в низине в 6 метрах от резервуара. Вокруг ИЧУПТП «Чесс-Белл» концентрация нефтепродуктов составила 927,9 мг/кг. На территории промышленной площадки данного предприятия на глубине 40 см вблизи огромных резервуаров с хранением нефтепродуктов отмечается высокое содержание нефтепродуктов, что связано с утечкой топлива из-за образования дырки в резервуаре вследствие коррозии, почва нижних слоев просто пропитана нефтепродуктами. Вблизи РУП «Витебскоблнефтепродукт» за пределами промышленной площадки концентрация нефтепродуктов составила 223,4 мг/кг, предположительно, причиной загрязнения почвы явился аварийный перелив нефтепродуктов при заполнении надземных резервуаров. Вблизи МАЗС №36 в отобранной пробе по северному уклону в 25 метрах от впадения небольшого ручья в реку Витьба концентрация составила 179,3 мг/кг, что является причиной миграции нефтепродуктов в летний период с ливневым поверхностным стоком и небольшим ручьем, а в зимний период с талыми снеговыми водами, стекающими по склону в реку Витьба. Таким образом, наблю-

дается превышение ОДК в разы за период обследования в 2009 г. ($p<0.05$).

За период с 2003 по 2007 гг. наибольшие концентрации нефтепродуктов в почве были отмечены в следующих точках: по ул. Смоленской, 8, вблизи жилого дома - 763,3, по ул. 8 Марта, недалеко от железной дороги – 316,7, по ул. М. Горького, напротив проходной ОАО «Витебскдрев», - 286,7, по проспекту Черняховского 22, рядом с домом – 233,3, на пересечение ул. М. Горького и ул. Горохова – 206,7, в конце ул. Сельской рядом с автобусной остановкой, по ул. Н.-Островенской, возле кладбища – 150,0 мг/кг.

За период с 2003 по 2009 гг. во всех отобранных образцах наблюдалось 80-98% превышение содержания нефтепродуктов над местным фоном. Минимальные концентрации нефтепродуктов в почвах города установлены в следующих районах: ул. Советская Армия – не обнаружено, ул. К. Маркса, ул. Суворова, ул. Титова - 2, ул. Ильинского, ул. Куйбышева, ул. 2-ая Загородная, ул. 4-я Заслонова, ул. 10-я Полоцкая – <5, ул. Баумана, ул.Луговая, ул. Я. Коласа, возле газонов и клумб – 6,7 мг/кг, что меньше ОДК и немного превышает местный фон за период с 1999 по 2009 гг. ($p<0,05$).

Пространственная структура загрязнения почв нефтепродуктами неоднородна и обусловлена спецификой источников загрязнения, функциональным назначением территории и ландшафтными условиями. В городе наибольшее содержание нефтепродуктов характерно для коммунально-складских и транспортных зон. Роль ландшафтных условий выражается, главным образом, в преимущественном накоплении нефтепродуктов в замкнутых понижениях.

На местном уровне наибольшие концентрации нефтепродуктов отмечаются в зонах воздействия нефтебаз, АЗС и аварийных разливов нефтепродуктов, где аномалии более контрастны. В данных местах загрязнение почвы зависит, прежде всего, от величины химической нагрузки, длительности периода воздействия, в меньшей степени – от механического сложения почв и содержания в них органического вещества.

Практически повсеместно городские почвы загрязнены нефтепродуктами; в наибольшей степени данный вид загрязнения характерен для промышленных площадок, зон влияния АЗС и нефтепродуктохранилищ, автостоянок и придорожных полос, где преобладают почвы с концентрацией нефтепродуктов более 150 мг/кг. В жилых зонах концентрация нефтепродуктов составила от 30 до 60, в ландшафтно-рекреационных - от <5 до 50 мг/кг.

Для анализа полученных результатов использовалась градация степени загрязнения почв нефтепродуктами по В.С. Хомичу [9]: 1. <5 мг/кг – естественный фон; 2. 5-50 мг/кг – региональный фон; 3. 50-250 мг/кг – слабозагрязненные;4. 250-1000 мг/кг – среднезагрязненные; 5. 1000-5000 мг/кг – сильнозагрязненные; 6. >5000 мг/кг – очень сильнозагрязненные.

Первый уровень соответствует естественному фону, встречается лишь на значительном удалении от автодорог и города, а также характерен для малогумусных песчаных почв при незначительных техногенных нагрузках. Второй уровень формируется под влиянием регионального загрязнения и характерен для большинства отобранных пригородных почвогрунтов. Третий уровень, наиболее часто встречаемый, характерен для старообжитой части города. Четвертый уровень характерен для придорожных полос, мазутохранилищ, АЗС, нефтебаз [7].

Содержание нефтепродуктов в почвах Витебска отличается значительной вариабельностью: от фоновых (<5 мг/кг) до среднезагрязненных (около 1000 мг/кг) значений.

На удаленных от локальных источников загрязнения участках содержание нефтепродуктов в почве обычно не превышает 30-60 мг/кг. На старообжитых участках содержание нефтепродуктов выше, чем на вновь осваиваемых. Наибольшие концентрации нефтепродуктов в почвогрунтах наблюдаются в центральной старообжитой части города вблизи автостоянок и придорожных полос, что обусловлено, прежде всего, смывом нефтепродуктов с прилегающих дорог. В жилых и ландшафтно-рекреационных зонах на удаленных от

улиц территориях преобладают концентрации от <5 до 60 мг/кг, что почти соответствует санитарно-гигиеническому нормативу.

Вблизи зон промышленных площадок, нефтепродуктохранилищ и нефтебаз повышенное содержание нефтепродуктов в почвогрунтах формируется за счет поверхностного стока и ливневых (сточных) вод, сбрасываемых с территорий предприятий в овраги.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что распределение содержаний нефтепродуктов в почвах города детерминируется, прежде всего, уровнем нагрузки на территорию.

Во всех отобранных пробах почв максимальное превышение ОДК для нефтепродуктов составило 22,5 раза. Причем превышение ОДК в 5 и более раз зафиксировано в 8% анализируемых проб. Максимальные концентрации характерны для участков, где имеет место ручная раздача (разлив) нефтепродуктов. По этой причине, а также из-за утечки мазута из подземных резервуаров вследствие образования дырок в результате коррозии происходит загрязнение прилегающих территорий.

Значительную долю в загрязнение окружающей среды вносят соединения азота (NO_x). Наиболее часто встречающиеся концентрации нитратов в почве города находились в пределах 15,9-55,0 в 1999 г., 24,0-44,7 - в 2003 г., 21,4-40,7 мг/кг - в 2007 г. и 33,1-52,5 мг/кг - в 2009 г. Прослеживается тенденция небольшого увеличения среднего содержания нитратов в почвах города на протяжении исследуемого периода.

Максимальное содержание нитратов обнаружено по ул. М. Горького – 119,2, проспекту Фрунзе – 100,0, ул. Берестеня – 69,2, ул. Титова - 61,7 мг/кг, что, приблизительно, в 1,5-3 раза больше средних фоновых значений за период с 1999 по 2009 гг. ($p<0,05$), но меньше значений ПДК.

Минимальное содержание нитратов обнаружено в частном секторе по ул. Смоленская – 1,7, ул. Сельской – 9,1, ул. 3-я Линия – 9,6, ул. 4-я Загородная – 11,0 мг/кг, что меньше средних фоновых значений более чем в 4 раза за период с 1999 по 2009 гг. ($p<0,05$). Наименьшая степень загрязненности наблюдается в отдельно расположенных участках центральных районов города и преимущественно приурочена к окраинам города и лесным массивам. Наблюдается тенденция роста количества проб почвы с превышением над фоновыми значениями от 36,8% (1999 г.) до 40% (2003 г.), от 64% (2007 г.) до 57,4% (2009 г.).

Азот – самый широко распространенный в атмосфере (примерно 78%) и редкий в земной коре элемент (кларк в земной коре 0,0019%). Поступление оксидов азота в атмосферу связано, прежде всего, с выбросами от автотранспорта и за счет окисления азота воздуха в процессах высокотемпературного горения. Значительные его количества привносятся в окружающую среду от химических производств, предприятий металлургии, текстильных, деревообрабатывающих и др. В современную эпоху заметно усилился процесс обогащения окружающей среды соединениями азота, который сопровождается сложным комплексом положительных особенностей: улучшением азотного режима разных компонентов ландшафтов, увеличением аммонийного и нитратного азота до токсичных уровней, повышением почвенной кислотности.

Наиболее часто встречающиеся концентрации сульфатов в почве города находились в пределах 25,0-31,3 в 1999 г., 30,0-43,8 в 2003 г., 47,7-74,2 мг/кг в 2007 г. и 62,4-80,1 мг/кг в 2009 г. Прослеживается тенденция роста среднего содержания элемента в почвах города на протяжении исследуемого периода.

Максимальное содержание сульфатов обнаружено по ул. Терешковой – 154,3, на пересечение ул. Григорьева и ул. 2-я Октябрьская – 114,0, по ул. Титова – 58,8, по ул. Луговая – 57,5 мг/кг, что превышает средние фоновые значения за период 1999-2009 гг. в 1,5-3 раза ($p<0,05$), но меньше значений ПДК.

Минимальное содержание сульфатов обнаружено по ул. 3-я Линия – 12,5, на пересечение ул. М. Горького и ул. Горохова – 16,8, по ул. Баумана – 20,0, по ул. 10-я Полоцкая – 20,1 мг/кг, что меньше средних фоновых значений более чем в 2,5 раза за период с 1999 по 2009 гг. ($p<0,05$). Установлена тенденция уменьшения процента проб с превышением фоновых значений от 0%

(1999 г.) до 32% (2003 г.), от 86% (2007 г.) и до 66,6% (2009 г.).

Сера – распространенный токсичный р-неметалл (кларк в земной коре 0,047 %). Природная эмиссия сульфатов обусловлена антропогенным поступлением сульфатов в атмосферу и осаждением на земную поверхность, связанным с окислением двуокиси серы, главным образом, при сжигании ископаемого топлива, выплавки черных и цветных металлов, переработки нефти и при производстве серной кислоты. Вторая особенность является одним из основных постоянно действующих антропогенных факторов загрязнения природной среды.

Загрязнение воздуха соединениями серы воздействует на экосистему почвы. Несмотря на высокую миграционную способность сульфатов, происходит постоянное накопление их в верхних горизонтах почвы, что приводит к предельному повышению кислотности почв, мобилизации тяжелых металлов и других ядовитых веществ и, как следствие, глубоким нарушениям плодородия почв. Изменяется состав биоценоза, что влияет на активность минерализации. Все это в конечном итоге может привести к нарушению связей в круговороте веществ.

Таким образом, для почв города за исследуемый период характерно превышение ОДК по нефтепродуктам и, в незначительной степени, превышение местных фоновых концентраций сульфатов и нитратов, что подтверждает факт накопления техногенных токсикантов в верхнем слое (0-10 см) почв (табл. 2, 3, 4, 5).

При анализе полученных данных установлено, что почвенный покров г. Витебска на значительной территории испытывает негативное химическое воздействие в основном от промышленного комплекса (стационарные источники), а также выбросов автотранспорта. 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. Поступление загрязняющих веществ в окружающую среду осуществляется с атмосферными выпадениями, при сжигании различных видов топлива. Преимущественными загрязнителями почв г. Витебска по отношению к местным фоновым значениям являются нитраты и сульфаты. Почвенный покров города испытывает значительную функциональную нагрузку от загрязнения нефтепродуктами.

Полученные результаты исследования в 2009 г. показали незначительное повышение концентрации по каждому из загрязняющих веществ в почвах относительно результатов прошлых лет (табл. 5).

В последнее время наблюдается негативная тенденция увеличения автопарка, а, соответственно, и рост транспортной нагрузки на урбанизированную территорию, что в дальнейшем приведет к росту степени загрязненности почвенного покрова города.

Анализ полученных результатов, собранных при отборе и описании почв, свидетельствовал о том, что к классу антропогенно-преобразованного необходимо отнести почвенный покров на более чем половине площади города. Однако характер и степень преобразования почв разные и во многом зависят от особенностей, интенсивности и продолжительности воздействия на почвенный покров. В отобранных почвенных образцах промышленной функциональной зоны наблюдается повышенное содержание элементов по сравнению со средними значениями и ОДК. Следствием этого является закономерность: чем ближе к источнику загрязнения, тем выше содержание химических элементов в почве, а соответственно и в растениях. В условиях города промышленные предприятия либо мозаично расположены среди жилых массивов, либо группируются в промышленные зоны. В любом случае происходит концентрация источников выбросов, что делает город наиболее показательным объектом загрязнения почв.

Заключение

Анализ загрязнения почв позволяет оценить уровень и опасность загрязнения городской среды, выявить особенности, простран-

ственную неоднородность и динамику загрязнения. Возможности такого анализа продемонстрированы на примере г. Витебска. Большую опасность для здоровья людей представляет накопление в городских и сопредельных с городами ландшафтах токсичных соединений, главным источником поступления которых, являются промышленные выбросы и продукты сгорания топлива. Таким образом, изучение современного состояния городского почвенного покрова, установление степени его нарушенности и загрязненности является одной из важнейших задач при оценке экологической ситуации в промышленных центрах.

Проведенные исследования по изучению и оценке загрязнения почв г. Витебска позволили обосновать следующие выводы:

1. Среднее содержание сульфатов в почве г. Витебска за исследуемый период времени существенно увеличилось с 34,1 до 74,7 мг/кг, что связано с увеличением выбросов соединений серы в атмосферу и последующим осаждением на почвенный покров. Среднее содержание нитратов также увеличилось с 27,23 до 48,3 мг/кг, а процент проб с превышением содержания нефтепродуктов по отношению к ОДК вырос с 42 до 66%. Наибольшая угроза загрязнения природной среды нефтепродуктами наблюдается в зонах влияния АЗС и нефтепродуктохранилищ, автостоянок и придорожных полос.

2. Наиболее загрязнена центральная часть города, что обусловлено спецификой размещения производства и плотностью транспортной сети. Менее загрязненные участки приурочены к черте города, где наблюдается меньшее скопление промышленных предприятий и котельных установок. Наблюдается тенденция возрастания уровня загрязнения почвы сульфатами и нитратами в центральной старообжитой части города, где почвенный покров в наибольшей степени преобразован и верхние его слои обычно сформированы со значительным участием отходов, а также зависимость накопления нитратов и сульфатов в почвах селитебных ландшафтов в большей степени от характера использования территории в прошлом и настоящем, чем от интенсивности эмиссии и выпадения загрязняющих веществ. Установлена закономерность: чем ближе к источнику загрязнения, тем выше содержание химических элементов в почве, а, соответственно, и в растениях.

3. Основными источниками поступления сульфатов, нитратов, нефтепродуктов в окружающую среду является пыле-газовые выбросы промышленных предприятий и выбросы автотранспорта. Из перечисленных потоков техногенных веществ наиболее значимыми является воздушный, который функционирует практически непрерывно, оказывая постоянное воздействие на организм человека и растения.

4. Необходимо реализовать комплекс мер, направленных на снижение техногенного загрязнения почв г. Витебска: совершенствование технологий в сфере производства, обеспечивающих сокращение выбросов вредных веществ в окружающую среду; проведение кардинальных мероприятия по улучшению окружающей среды в городе (вынос за его пределы особо опасных производств (цехов), от которых выбросы загрязняющих веществ наиболее значимы); разгрузка центральной части города от транспорта, особенно транзитного; осуществление контроля за выбросами авто- и железнодорожного транспорта; планомерное осуществление санитарной очистки и озеленения территории города; улучшение системы обращения с бытовыми и промышленными отходами, проведение тщательной уборки дворов и улиц; усовершенствование технологии, системы хранения, раздачи топлива на промышленных предприятиях, авто- и нефтебазах и АЗС; ужесточение контроля санитарных и природоохранных служб за состоянием среды в зонах воздействия складов с хранением топлива, расположенных на промышленных площадках; проведение более детальной почвенно-геохимической съемки территорий промышленных площадок нефтебаз и зон воздействия АЗС с целью предотвращения загрязнения прилегающих территорий и экосистемы в целом.

5. По сравнению с крупными промышленными центрами России, Украины, стран Западной Европы почвы г. Витебска отмечаются значительно меньшим уровнем загрязне-

ния, поскольку город достаточно маленький и в нем нет крупных промышленных мощностей и предприятий.

Литература

1. Грушко, Я.М. Вредные неорганические соединения в промышленных выбросах в атмосферу / Я.М. Грушко. – Л.: Химия, 1987. – 160 с.
2. Малахов, С.Г. Временные методические рекомендации по контролю загрязнения почв. – М.: Ин-т экспериментальной метеорологии, 1984. - Ч. 2. – 52 с.
3. Методические рекомендации по геохимической оценке загрязнения территорий городов химическими элементами / Б.А. Ревич, Ю.Е. Сает, Р.С. Смирнова, Е.П. Сорокина. – М.: Ин-т минералогии, геохимии и кристаллохимии ред. и расс. элементов, 1982. – 112 с.
4. 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.
5. 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.
6. Охрана природы. Почвы. Определение нитратов ионометрическим методом: ГОСТ 26951 -86, утв. пост. Гос. комитета стандартов Совета Министров СССР 30.06.1986, № 1950. – М.: Изд-во стандартов. 1986. – 9 с.
7. 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.
8. 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. врача РБ 25.02.2004, № 28. – Минск, 2004. – 18 с.
9. Хомич, В.С. Геохимическая трансформация природной среды в городах Беларуси: дис. …д-ра геогр. наук: 25.00.23 / Ин-т проблем использования природ. ресурсов и экологии НАН Беларуси. – Мн., 2005. – 338 с.

Поступила 02.08.2011 г.
Принята в печать 02.12.2011 г.

© ИВАНОВ В.С., ЧЕРКАСОВА О.А., 2011

КОТЕЛЬНЫЕ СТАНЦИИ КАК ИСТОЧНИК ЗАГРЯЗНЕНИЯ ПОЧВЫ ТЯЖЕЛЫМИ МЕТАЛЛАМИ

ИВАНОВ В.С. *, ЧЕРКАСОВА О.А.**

*УО «Международный государственный университет им. А.Д. Сахарова»,**
УО «Витебский государственный медицинский университет»,
*кафедра общей гигиены и экологии***

Резюме. В основу настоящей статьи положены фактические данные, полученные при выполнении исследовательской работы по определению степени загрязнения почв тяжелыми металлами вблизи котельных станций г. Витебска в 2009 году. В отобранных пробах почв определялось содержание тяжелых металлов, т.к. именно они являются приоритетными загрязнителями городской среды. Установлено, что приоритетным источником загрязнения является сжигание различных видов топлива котельными установками, а загрязнителями почв вблизи котельных станций – кобальт, свинец, цинк, никель, медь, в меньшей степени - марганец. Прослеживается закономерная тенденция в уменьшении содержания исследуемых элементов в почве с глубиной. Выявлена зависимость распределения элементов в почве от преобладающих направлений ветров.

Ключевые слова: *почва, загрязнение, тяжелые металлы, котельные станции.*

Abstract. In this article the factual data obtained during the monitoring of the extent of Vitebsk soil pollution with heavy metals (Co, Cu, Pb) in 2009 are presented. In the soil samples the content of heavy metals has been determined because they are the main pollutants of urban environment. As a result of the conducted research it has been established, that burning of various kinds of fuel by boiler-plants is the chief source of pollution, and cobalt, lead, zinc, nickel, copper are the chief contaminants of Vitebsk soil in the vicinity of boiler-plants, manganese - to a lesser degree. The natural tendency in the reduction of the content of the studied elements in the soil with depth is traced. The dependence of elements distribution in the soil upon the prevailing directions of winds has been revealed.

При исследовании состояния почв города основное внимание уделяется тяжелым металлам как индикаторам загрязнения городской среды. Необходимость анализа и оценки состояния почвы городов обусловлена их способностью депонировать загрязняющие вещества, поступающие на поверхность почвы с атмосферными осадками, аэрозольными выпадениями, бытовыми и производственными отходами. Накопившиеся в толще почвы загрязняющие вещества оказывают негативное воздействие на природную среду и представляют опасность для здоровья людей [2, 5].

В Беларуси в атмосферу ежегодно выбрасываются автотранспортом и промышленными предприятиями и оседают на земную поверхность тонны меди, цинка, кобальта, свинца и других элементов. Поэтому большой интерес представляет изучение содержания

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.*

этих элементов в почве, влияние выбросов стационарных источников на загрязнение почв и растений тяжелыми металлами. В связи с этим, необходимо выявить характер влияния стационарных источников на загрязнение почв тяжелыми металлами, а также разработать эффективные приемы и методы борьбы по снижению накопления тяжелых металлов в почвах. Почвенный покров г. Витебска на значительной территории испытывает негативное химическое воздействие в основном промышленного комплекса (стационарные источники), а также выбросов автотранспорта. Одними из основных загрязнителей почв г. Витебска по отношению к местным фоновым значениям являются тяжелые металлы [11].

В связи с тем, что важнейшей народнохозяйственной и экологической проблемой является предотвращение загрязнения почв и сохранение почвенного плодородия, необходимо установить степень загрязнения почв и приоритетности тех или иных источников загрязнения, элементов-загрязнителей, а также предложить мероприятия по снижению техногенного загрязнения почв г. Витебска.

Цель исследования - обследование почв на загрязнение токсикантами промышленного происхождения (Co, Cu, Pb, Zn, Mn, Ni) вблизи котельных станций г. Витебска для получения достоверной информации о состоянии почвенного покрова и разработки экологически обоснованных рекомендаций по его рациональному использованию и охране.

Достижению цели способствовало решение следующих задач:

1. Обследование почвенного покрова на содержание тяжелых металлов.

2. Определение кислотности (pH) и гранулометрического состава почвы.

3. Анализ содержания тяжелых металлов в зависимости от типа преобладающей почвы в сравнении с ПДК (ОДК).

4. Выявление закономерности распределения элементов в почве в зависимости от преобладающих ветров.

5. Предложение экологически обоснованных рекомендаций по рациональному использованию и охране почвенного покрова, направленных на снижение техногенного загрязнения почв г. Витебска.

Новизна данного исследования заключается в том, что все исследования по определению содержания тяжелых металлов в почвах г. Витебска проводятся с 2-х верхних горизонтов 0-5 и 5-20 см с целью выявления степени загрязненности почвы с глубиной вблизи промышленных зон изучаемых котельных установок. Возможности такого анализа продемонстрированы на примере г.Витебска.

Методы

Для осуществления цели в 2009 г. в г. Витебске проводился анализ загрязнения почв на основе определения кислотности (pH), гранулометрического состава и содержания тяжелых металлов (Co, Cu, Pb, Zn, Mn, Ni) в почвенных образцах. Полученные результаты сравнивали с ПДК (ОДК) тяжелых металлов в почве в зависимости от типа преобладающей почвы (табл. 1) [9].

Наблюдению подлежал верхний почвенный горизонт. Пробы отбирались на территории основных источников загрязнения почвы города - 6 крупных котельных станций: Витебская ТЭЦ, Мини-ТЭЦ «Восточная», котельная «Южная», котельная «Новка», котельная «Лучеса», котельная «Северная».

Вблизи котельных станций закладывались пробные площадки размером 15×15 м, на которых послойно с глубины 0-5 и 5-20 см отбирались точечные пробы [7]. Отбор проб проводился почвенным буром. Пробные площадки были однородными и сходными по ландшафтно-геохимическим условиям и почвенному покрову. На исследуемой площади отбирались объединенные пробы путем смешивания пяти индивидуальных проб почвы, отобранных в разных точках данной площади «конвертом» (четыре точки в углах площадки и одна в центре). Вокруг каждой из пяти точек на расстоянии 3-5 м отбирались еще по четыре почвенных керна на глубине 0-5 и 5-20 см с учетом мощности дерна (при толщине дерна 3 см, отбор производился на глубину 8 см и, соответственно, происходило смещение

Таблица 1

ПДК (ОДК) тяжелых металлов в почве в зависимости от типа преобладающей почвы, мг/кг

№	Показатель	Тип почвы	pH	Co	Cu	Pb	Zn	Mn	Ni
1.	ПДК (ОДК)	Песчаные, супесчаные	любая среда	20	33	32	55	1500	20
2.	ПДК (ОДК)	Суглинистые, глинистые	pH<5,5	20	66	32	110	1500	40
3.	ПДК (ОДК)	Суглинистые, глинистые	pH>5,5	20	132	32	220	1500	80

нижнего горизонта на 3 см). Таким образом, смешанный образец составлялся из 25 индивидуальных проб. Отобранные почвенные керны ссыпались на лист крафт-бумаги и тщательно перемешивались. Затем хорошо измельченная почва квартовалась: разравнивалась на листе в виде квадрата, делилась на четыре части, две противоположные отбрасывались, две оставшиеся снова перемешивались и разравнивались на листе, условно делились на 6-9 квадратов, из центров которых отбиралось примерно одинаковое количество почвы в полотняный мешочек или пакет из крафт-бумаги. Вес полученного таким образом смешанного образца (объединенной пробы) составлял около 0,5 кг. Образец снабжался непромокаемой этикеткой с указанием номера пробы. В регистрационном журнале записывались следующие характеристики: местоположение точки, направление, элемент ландшафта, дата отбора пробы.

Гранулометрический состав и кислотность (pH) определялись на pH-метре [8].

Исследования по определению валового содержания тяжелых металлов проводились при МГЭУ А.Д. Сахарова в Центре коллективного пользования исследовательским оборудованием и приборами с применением рентгено-флуоресцентного метода, преимуществами которого являются быстрота, относительная простота исследований и информативность полученных результатов. Так, при минимальной пробоподготовке без разрушения образца в течение 20 минут возможно получить данные о массовой доли более 30 элементов в образце с погрешностью не превышающей 25%.

Всего было отобрано около 80 почвенных проб, что позволило более или менее адекватно определить значимость котельных станций в выбросах поллютантов в атмосферу и их накоплении в почвенных горизонтах. 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 смешенные 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.

Фактические данные по содержанию основных химических элементов в почвах г. Витебска по двум обследуемым горизонтам 0-5 см и 5-20 см представлены в таблицах 2-7.

Результаты обследования почвенного покрова г. Витебска на содержание кобальта вблизи стационарных источников представлены в таблице 2.

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

Таблица 2

Содержание кобальта в почвах вблизи наиболее крупных котельных установок г. Витебска в 2009 г., мг/кг сухого вещества

Название предприятия	Слой почвы, см	Среднее значение содержания элемента	Пределы вариации содержания элемента	Превышение ПДК максимального содержания элемента, кол-во раз	% проб с превышением ПДК (ОДК)
Витебская ТЭЦ n=7	0-5	62,19	42,49 – 80,86	4,04 (p<0,05)	100
	5-20	55,86	41,84 – 72,03	3,6 (p<0,05)	100
Мини-ТЭЦ «Восточная» n=6	0-5	55,91	38,33 – 74,36	3,72 (p<0,05)	100
	5-20	55,64	18,69 – 129,28	6,46 (p<0,05)	87,5
Котельная «Южная» n=5	0-5	48,84	27,93 – 78,3	3,92 (p<0,05)	100
	5-20	43,62	24,62 – 61,89	3,1 (p<0,05)	100
Котельная «Новка» n=6	0-5	41,59	21,77 – 78,05	3,9 (p<0,05)	100
	5-20	40,83	11,33 – 63,32	3,17 (p<0,05)	83,4
Котельная «Лучеса» n=8	0-5	62,38	35,85 – 89,19	4,46 (p<0,05)	100
	5-20	51,21	20,4 – 74,0	3,7 (p<0,05)	100
Котельная «Северная» n=8	0-5	119,59	35,83 – 196,07	9,8 (p<0,05)	100
	5-20	116,35	21,18 – 227,81	11,39 (p<0,05)	100

числу биологически активных элементов и всегда содержится в организме животных и растений. Вместе с тем, повышенное содержание элемента в почве является токсичными для растительных организмов. В почву соединения кобальта попадают при разложение растительных и животных организмов, а также со сточными водами металлургических, металлообрабатывающих и химических заводов.

Наибольшее содержание кобальта в верхнем горизонте (0-5 см) достоверно отмечено вблизи следующих предприятий: котельная «Северная» - 196,07 мг/кг (9,8 ПДК), котельная «Лучеса» - 89,19 мг/кг (4,46 ПДК), а также Витебская ТЭЦ - 80,86 мг/кг (4,04 ПДК).

Максимальные значения элемента в нижнем горизонте (5-20 см) достоверно отмечены вблизи следующих предприятий: котельная «Северная» - 227,81 мг/кг (11,39 ПДК), Мини-ТЭЦ «Восточная» - 129,28 мг/кг (6,46 ПДК), а также котельная «Лучеса» - 74,0 мг/кг (3,7 ПДК).

Результаты обследования почвенного покрова г. Витебска на содержание меди вблизи стационарных источников представлены в таблице 3.

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 провинции Беларуси составляет 3 мг/кг [1]. Биологически незаменимый, жизненно важный элемент, необходимый для человека, животных и растений. Источниками поступления меди в окружающую среду являются предприятия цветной металлургии, транспорт, производство удобрений и пестицидов, сварка, гальванизация, сжигание топлива. Соединения меди содержаться в выбросах различных производств: электротехнических, нефтехимии, производства красителей, керамики, кожевенных и др. [2].

Отмечено достоверное превышение ПДК (ОДК) элемента в верхнем горизонте (0-5 см) вблизи следующих предприятий: котельная «Южная» - 174,57 мг/кг (5,29 ПДК), котельная «Северная» – 34,66 мг/кг (1,05 ПДК), а также Витебская ТЭЦ - 29,66 мг/кг (0,9 ПДК).

Таблица 3

Содержание меди в почвах вблизи наиболее крупных котельных установок г. Витебска в 2009 г., мг/кг сухого вещества

Название предприятия	Слой почвы, см	Среднее значение содержания элемента	Пределы вариации содержания элемента	Превышение ПДК максимального содержания элемента, кол-во раз	% проб с превышением ПДК (ОДК)
Витебская ТЭЦ n=7	0-5	20,05	11,34 – 29,66	0,9 (p<0,05)	нет
	5-20	19,23	10,16 – 31,71	0,96 (p<0,05)	нет
Мини-ТЭЦ «Восточная» n=6	0-5	15,87	8,15 – 25,78	0,78 (p<0,05)	нет
	5-20	18,29	8,08 – 33,38	1,01 (p<0,05)	16,6
Котельная «Южная» n=5	0-5	36,86	6,3 – 174,57	5,29 (p<0,05)	20
	5-20	12,71	10,22 – 25,52	0,77 (p<0,05)	нет
Котельная «Новка» n=6	0-5	11,52	5,06 – 18,2	0,55 (p<0,05)	нет
	5-20	9,87	4,9 – 20,5	0,62 (p<0,05)	нет
Котельная «Лучеса» n=8	0-5	10,59	6,96 – 14,69	0,45 (p<0,05)	нет
	5-20	8,54	5,45 – 11,44	0,35 (p<0,05)	нет
Котельная «Северная» n=8	0-5	22,05	9,78 – 34,66	1,05 (p<0,05)	12,5
	5-20	19,55	5,92 – 35,76	1,08 (p<0,05)	12,5

В нижнем горизонте (5-20 см) максимум отмечен вблизи следующих предприятий: котельная «Северная» – 35,76 мг/кг (1,08 ПДК), Мини-ТЭЦ «Восточная» - 33,38 мг/кг (1,01 ПДК) и Витебская ТЭЦ - 31,71 мг/кг (0,96 ПДК).

Результаты обследования почвенного покрова г. Витебска на содержание свинца вблизи стационарных источников представлены в таблице 4.

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 представляют сточные воды ряда производств: металлургического, металлообрабатывающего, машиностроительного, химического, химико-фармацевтического, нефтехимического, спичечного, фотоматериалов. Среднее содержание свинца в почвах мира 25 мг/кг [4], по данным В.А. Петрухина и др. (1986) эта величина составляет 16 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 лиственных овощах, на поверхности корнеплодов), однако не накапливается в плодовых частях овощей и фруктов (яблоках, томатах) [12].

Наибольшее содержание свинца в верхнем горизонте (0-5 см) достоверно отмечено вблизи следующих предприятий: Витебская ТЭЦ - 126,69 мг/кг (3,96 ПДК), Мини-ТЭЦ «Восточная» – 50,47 (1,58 ПДК) и котельная «Северная»– 44,79 мг/кг (1,4 ПДК).

Максимальное содержание свинца в нижнем горизонте (5-20 см) достоверно отмечено вблизи следующих предприятий: Витебская ТЭЦ – 134,32 мг/кг (4,2 ПДК), котельная «Новка» – 42,58 мг/кг (1,33 ПДК) и котельная «Северная» - 41,43 мг/кг (1,3 ПДК).

Результаты обследования почвенного покрова г. Витебска на содержание цинка вблизи стационарных источников представлены в таблице 5.

Цинк относится к группе рассеянных элементов: кларк в земной коре – 0,0083 %, в почвах мира – 0,005% или 50 мг/кг [10]. Цинк является высокоподвижным биофильным и технофильным элементом широкого диапазона действия на живые организмы [3]. Жизненно важный элемент для растений, участвующий в окислительно-восстановительных процессах, влияющий на фотосинтез. Среди ис-

Таблица 4

Содержание свинца в почвах вблизи наиболее крупных котельных установок г. Витебска в 2009 г., мг/кг сухого вещества

Название предприятия	Слой почвы, см	Среднее значение содержания элемента	Пределы вариации содержания элемента	Превышение ПДК максимального содержания элемента, кол-во раз	% проб с превышением ПДК (ОДК)
Витебская ТЭЦ n=7	0-5	55,84	14,56 – 126,69	3,96 (p<0,05)	71,42
	5-20	54,04	11,65 – 134,32	4,2 (p<0,05)	57,14
Мини-ТЭЦ «Восточная» n=6	0-5	20,32	11,51 – 50,47	1,58 (p<0,05)	16,6
	5-20	20,78	13,43 – 36,3	1,13 (p<0,05)	16,6
Котельная «Южная» n=5	0-5	12,74	11,61 – 19,8	0,62 (p<0,05)	нет
	5-20	12,31	9,46 – 17,91	0,56 (p<0,05)	нет
Котельная «Новка» n=6	0-5	22,7	10,04 – 41,78	1,31 (p<0,05)	16,6
	5-20	19,73	10,7 – 42,58	1,33 (p<0,05)	16,6
Котельная «Лучеса» n=8	0-5	16,77	12,11 – 24,52	0,77 (p<0,05)	нет
	5-20	12,37	6,98 – 23,23	0,73 (p<0,05)	нет
Котельная «Северная» n=8	0-5	28,33	13,83 – 44,79	1,4 (p<0,05)	37,5
	5-20	25,89	4,94 – 41,43	1,3 (p<0,05)	50

Таблица 5

Содержание цинка в почвах вблизи наиболее крупных котельных установок г. Витебска в 2009 г., мг/кг сухого вещества

Название предприятия	Слой почвы, см	Среднее значение содержания элемента	Пределы вариации содержания элемента	Превышение ПДК максимального содержания элемента, кол-во раз	% проб с превышением ПДК (ОДК)
Витебская ТЭЦ n=7	0-5	59,12	23,24 – 100,32	1,82 (p<0,05)	57,14
	5-20	53,52	17,51 – 74,28	1,35 (p<0,05)	57,14
Мини-ТЭЦ «Восточная» n=6	0-5	37,27	9,71 – 68,76	1,25 (p<0,05)	33,3
	5-20	39,89	12,71 – 57,27	1,04 (p<0,05)	33,3
Котельная «Южная» n=5	0-5	52,35	24,42 – 65,05	1,18 (p<0,05)	33,3
	5-20	32,28	22,22 – 46,8	0,85 (p<0,05)	нет
Котельная «Новка» n=6	0-5	71,96	16,23 – 91,31	1,66 (p<0,05)	50
	5-20	32,09	8,19 – 92,51	1,68 (p<0,05)	16,6
Котельная «Лучеса» n=8	0-5	28,21	15,13 – 74,55	1,36 (p<0,05)	12,5
	5-20	17,63	5,84 – 52,99	0,96 (p<0,05)	нет
Котельная «Северная» n=8	0-5	56,11	23,52 – 95,52	1,74 (p<0,05)	50
	5-20	51,15	6,4 – 98,91	1,8 (p<0,05)	37,5

точников поступления цинка в окружающую среду – предприятия по первичному производству цветных металлов, все циклы металлургического передела при производстве чугуна и стали, производства стекла, цемента, топливосжигающие установки, автотранспорт и т.д. По данным мониторинга фоновое загрязнение почв Беларуси в 2000 г. составило 17,6 мг/кг [11]. Однако для этого элемента характерна значительная вариабельность его кон-

центраций в зависимости от механического состава почв и других факторов.

Максимальное содержание элемента достоверно отмечено в верхнем горизонте (0-5 см) вблизи следующих предприятий: Витебская ТЭЦ - 100,32 мг/кг (1,82 ПДК), котельная «Северная» – 95,52 мг/кг (1,74 ПДК) и котельная «Новка» - 91,31 мг/кг (1,66 ПДК).

Максимальные значения цинка в нижнем горизонте (5-20 см) достоверно отмечены вблизи следующих предприятий: котельная «Северная» – 98,91 мг/кг (1,8 ПДК), котельная «Новка» - 92,51 мг/кг (1,68 ПДК) и Витебская ТЭЦ - 74,28 мг/кг (1,35 ПДК).

Результаты обследования почвенного покрова г. Витебска на содержание марганца вблизи стационарных источников представлены в таблице 6.

Марганец – относительно распространенный элемент (кларк в земной коре – 0,100%, для почв мира – 0,085% или 850 мг/кг). Кларк марганца для почв Беларуси – 268 мг/кг [10]. Марганец поступает в атмосферу от выбросов предприятий черной металлургии, машиностроения и металлообработки, цветной металлургии и многочисленных мелких источников, например от сварочных работ и как следствие оседает на почвенный покров. Высокие концентрации элемента приводят к появлению нейротоксических эффектов, прогрессирующего поражение центральной нервной системы, пневмониям у взрослых людей.

Наибольшее содержание элемента достоверно отмечено в верхнем горизонте (0-5 см) вблизи следующих предприятий: котельная «Южная» - 2036,12 мг/кг (1,36 ПДК), Мини-ТЭЦ «Восточная» - 981,51 мг/кг (0,65 ПДК) и котельная «Северная» - 773,8 мг/кг (0,52 ПДК).

Максимальные значения содержания марганца достоверно отмечены в нижнем горизонте (5-20 см) вблизи следующих предприятий: котельная «Северная» - 810,21 мг/кг (0,54 ПДК), Мини-ТЭЦ «Восточная» - 648,19 мг/кг (0,43 ПДК) и Витебская ТЭЦ - 600,22 мг/кг (0,4 ПДК).

Результаты обследования почвенного покрова г. Витебска на содержание никеля вблизи стационарных источников представлены в таблице 7.

Никель – относительно распространенный элемент (кларк в земной коре – 0,0058%, для почв мира – 0,0040% или 40 мг/кг). Кларк

Таблица 6

Содержание марганца в почвах вблизи наиболее крупных котельных установок г. Витебска в 2009 г., мг/кг сухого вещества

Название предприятия	Слой почвы, см	Среднее значение содержания элемента	Пределы вариации содержания элемента	Превышение ПДК максимального содержания элемента, кол-во раз	% проб с превышением ПДК (ОДК)
Витебская ТЭЦ n=7	0-5	499,71	406,14 – 649,84	0,43 (p<0,05)	нет
	5-20	450,0	257,77 – 600,22	0,4 (p<0,05)	нет
Мини-ТЭЦ «Восточная» n=6	0-5	388,54	241,63 – 981,51	0,65 (p<0,05)	нет
	5-20	349,86	197,51 – 648,19	0,43 (p<0,05)	нет
Котельная «Южная» n=5	0-5	651,45	327,97 – 2036,12	1,36 (p<0,05)	16,66
	5-20	437,93	254,67 – 537,42	0,36 (p<0,05)	нет
Котельная «Новка» n=6	0-5	384,23	159,05 – 626,84	0,42 (p<0,05)	нет
	5-20	385,05	138,49 – 513,81	0,34 (p<0,05)	нет
Котельная «Лучеса» n=8	0-5	463,93	315,84 – 705,14	0,47 (p<0,05)	нет
	5-20	358,19	227,79 – 565,56	0,38 (p<0,05)	нет
Котельная «Северная» n=8	0-5	484,87	269,26 – 773,8	0,52 (p<0,05)	нет
	5-20	444,03	144,57 – 810,21	0,54 (p<0,05)	нет

Таблица 7

Содержание никеля в почвах вблизи наиболее крупных котельных установок г. Витебска в 2009 г., мг/кг сухого вещества

Название предприятия	Слой почвы, см	Среднее значение содержания элемента	Пределы вариации содержания я элемента	Превышение ПДК максимального содержания элемента, кол-во раз	% проб с превышением ПДК (ОДК)
Витебская ТЭЦ n=7	0-5	50,01	4,49 – 264,3	13,22 (p<0,05)	28,57
	5-20	31,78	6,32 – 122,25	6,11 (p<0,05)	28,57
Мини-ТЭЦ «Восточная» n=6	0-5	12,64	3,58 – 21,84	1,09 (p<0,05)	12,5
	5-20	13,46	4,4 – 21,69	1,09 (p<0,05)	12,5
Котельная «Южная» n=5	0-5	8,39	4,1 – 15,15	0,76 (p<0,05)	нет
	5-20	9,96	7,59 – 12,23	0,61 (p<0,05)	нет
Котельная «Новка» n=6	0-5	6,24	1,65 – 11,1	0,56 (p<0,05)	нет
	5-20	9,87	3,56 – 14,95	0,75 (p<0,05)	нет
Котельная «Лучеса» n=8	0-5	9,27	5,06 – 15,41	0,77 (p<0,05)	нет
	5-20	5,4	1,43 – 6,87	0,34 (p<0,05)	нет
Котельная «Северная» n=8	0-5	23,31	7,5 – 46,97	2,35 (p<0,05)	50
	5-20	19,62	1,57 – 41,39	2,07 (p<0,05)	37,5

никеля для почв Беларуси – 12 мг/кг [10]. Около 50 % никеля, загрязняющего атмосферу, выделялось в нее ранее при сжигании каменного угля на различных теплоэнергетических установках и в печах. Большое количество никеля выбрасывается до сих пор при сжигании мазута.

Отмечено достоверное превышение ПДК (ОДК) элемента в верхнем горизонте (0-5 см) вблизи следующих предприятий: Витебская ТЭЦ - 264,3 мг/кг (13,22 ПДК), котельная «Северная» – 46,97 мг/кг (2,35 ПДК), а также Мини-ТЭЦ «Восточная» - 21,84 мг/кг (1,09 ПДК).

В нижнем горизонте (5-20 см) максимум отмечен вблизи следующих предприятий: Витебская ТЭЦ – 122,25 мг/кг (6,11 ПДК), котельная «Северная» - 41,39 мг/кг (2,07 ПДК) и Мини-ТЭЦ «Восточная» - 21,69 мг/кг (1,09 ПДК).

В результате анализа полученных данных выявлены приоритетные источники загрязнения почв. Для г. Витебска основными из них являются промышленные производства, сжигание топлива (стационарными объектами и передвижными средствами) и коммунально-бытовая деятельность. Значительным источником загрязнения почв города является сжигание различных видов топлива, в том числе средними и малыми котельными установками. Большое количество тяжелых металлов ранее выбрасывалось в атмосферу при сжигании топлива на различных теплоэнергетических установках, которые в качестве основного вида топлива использовали каменный уголь. Наиболее крупные котельные установки г. Витебска в качестве основного вида топлива сейчас используют газ, но резервным видом топлива по-прежнему остается мазут. При этом поступление загрязняющих веществ в почвы осуществляется как за счет выбросов в атмосферу, так и рассеивания золы и шлаков.

Среди изучаемых источников загрязнения г. Витебска наибольшую нагрузку оказывает Витебская ТЭЦ, которая по данным на 2007 г. выбрасывала в атмосферу около 394 тонн загрязняющих веществ в год. Второе место занимает Мини-ТЭЦ «Восточная», выбрасывающая около 197,6 тонн загрязняющих веществ в год. Несмотря на то, что в последние годы заметно снижается количество выбросов в атмосферу от стационарных источников, по-прежнему наблюдается степенное уве-

личение содержания изучаемых элементов в почве, что предположительно связано со строительством новых химических производств, заводов, котельных установок, а также увеличение автотранспорта. Все это накладывает отпечаток в изменении существующей динамики по сокращению выбросов загрязняющих веществ в атмосферу и, соответственно, в накопление тяжелых металлов в почве.

Пыль распространяется и осаждается на подстилающую поверхность в соответствии с законами атмосферной диффузии. Однако, на наш взгляд, среди множества факторов, влияющих на формирование ореола осаждения атмосферной промышленной пыли на прилегающие территории изучаемых объектов, можно выделить три основных: объем и дисперсный состав пыли, высота дымовых труб и направление преобладающих ветров. Установлено, что более s выбрасываемой пыли в атмосферу оседает в зоне радиусом до 3 км от источников выбросов. Установлена также закономерность - чем ближе к источнику загрязнения, тем выше содержание химических элементов в почве, и, соответственно, в растениях.

Результаты обследования почвенного покрова г. Витебска на содержание тяжелых металлов вблизи наиболее крупных котельных установок по восьми направлениям воздушного переноса по двум обследуемым горизонтам 0-5 см и 5-20 см по состоянию на 2009 г. представлены в таблице 8.

Наибольшее содержание элементов (Co, Cu, Pb, Zn, Mn, Ni) в почве вблизи котельной «Северная» наблюдалось в направлениях господствующих ветров южной четверти (ю, юз, юв). Следует отметить, что такая четкая зависимость в распределение элементов проявляется благодаря тому, что эта котельная расположена вдали от дороги, других предприятий, на окраине города, а также связана с преобладающим в г. Витебске переносом воздушных масс южного и юго-западного направлений.

В почве вблизи котельной «Южная» в направлениях господствующих ветров (з, юз, юв) наблюдалось наибольшее содержание элементов (Co, Cu, Pb, Zn, Mn, Ni). Такая четкая зависимость в распределении элементов проявляется благодаря тому, что эта котельная расположена вдали от центральной дороги, других предприятий и только на юго-востоке проходит дорога местного значения возле самой котельной, поэтому это направление также фигурирует в преобладающих направлениях. Таким образом, и здесь действует закон пре-

Таблица 8

Наибольшее содержание элементов в зависимости от преобладающего направления ветра вблизи наиболее крупных котельных установок г. Витебска в 2009 г., мг/кг сухого вещества

Элемент	Слой почвы, см	Преобладающие направления ветров вблизи источников выбросов					
		Витебская ТЭЦ	Мини-ТЭЦ «Восточная»	Котельная «Южная»	Котельная «Новка»	Котельная «Лучеса»	Котельная «Северная»
Co	0-5	с, юв, св	юв, сз, в	з, сз, юз	св, з, сз	с, в, з	ю, юв, юз
	5-20	ю, юв, с	юз, юв, в	з,юз, юв	з, ю, св	в, сз, с	ю, юз, юв
Cu	0-5	с, юв, сз	ю, св, юв	з, юз, с	з, сз, с	с, ю, з	ю, юв, юз
	5-20	с, сз, юв	юв, св, ю	з, ю, юв	з, ю, сз	с, в, сз	юз, ю, юв
Pb	0-5	св, сз, юз	св, ю, сз	з, сз, юз	з, сз, св	с, в, юв	с, юв, ю
	5-20	сз, св, юв	св, юз, ю	з, юз, ю	з, сз, ю	с, юв, в	юз, юв, ю
Zn	0-5	юв, с, св	ю, св, сз	з, юз, сз	з, сз, св	с, в, юв	юв, ю, юз
	5-20	с, юв, сз	св, ю, юз	з, юз, ю	з, сз, ю	с, юв, в	юв, ю, юз
Mn	0-5	юв, в, ю	юз, ю, в	юз, з, сз	св, з, сз	с, юв, сз	ю, юз, с
	5-20	сз, ю, юв	юз, в, ю	юз, юв, з	з, ю, сз	с, в, сз	ю, юз, юв
Ni	0-5	юв, ю, с	ю, юз, св	сз, з, юз	сз, с, з	с, сз, св	ю, юв, юз
	5-20	юв, ю, сз	юз, в, ю	юз, юв, с	ю, з, св	сз, ю, в	ю, юз, юв

обладающих воздушных масс западного и юго-западного направлений.

В почве вблизи котельной «Новка» наблюдалось в направлениях господствующих ветров (з, ю, сз) отмечена высокая концентрация Co, Cu, Pb, Zn, Mn, Ni. Следует отметить, что такая четкая зависимость в распределении элементов проявляется благодаря тому, что эта котельная расположена вдали от других предприятий, на окраине города и только в северо-западном направление вокруг нее проходит дорога местного значения, поэтому это направление тоже фигурирует в преобладающих направлениях. Таким образом, и здесь действует закон преобладающих воздушных масс западного и южного направлений.

Наибольшее содержание Co, Cu, Pb, Zn, Mn, Ni в почве вблизи котельной Мини-ТЭЦ «Восточная» наблюдалось в направлениях господствующих ветров (ю, юз, св). Такая четкая зависимость в распределение элементов проявляется независимо оттого, что эта котельная расположена в центре города и вокруг нее находятся предприятия, которые также оказывают влияние на загрязнение города. Также на северо-востоке близко к котельной проходит дорога местного значения, поэтому это направление также фигурирует в преобладающих направлениях. Таким образом, здесь также действует закон преобладающих воздушных масс южного и юго-западного направлений.

Высокая концентрация элементов (Co, Cu, Pb, Zn, Mn, Ni) в почве вблизи котельной «Лучеса» наблюдалась в направлениях не преобладающих ветров (с, в, сз, юв). Такая зависимость в распределении элементов проявляется благодаря тому, что эта котельная расположена вдали от других предприятий и только с севера на юг проходит центральная дорога. Таким образом, вблизи этой котельной не выявлена зависимость от преобладающих направлений ветров. Это связано с тем, что недалеко от мест, где обнаружены наибольшие концентрации элементов в почве, проходит центральная дорога, поэтому автотранспорт оказывает наибольшее влияние на загрязненность прилегающих территорий.

Наибольшее содержание элементов (Co, Cu, Pb, Zn, Mn, Ni) в почве вблизи котельной Витебская ТЭЦ наблюдалось в направлениях не преобладающих ветров (юв, с, сз). Такая зависимость в распределение элементов проявляется благодаря тому, что эта котельная расположена недалеко от других действующих предприятий, только в северо-западном направление вокруг нее проходит центральная дорога, поэтому это направление тоже фигурирует в преобладающих направлениях. Таким образом, вблизи этой котельной не выявлена зависимость от преобладающих направлений ветров. Это связано с тем, что недалеко от мест, где обнаружены наибольшие концентрации элементов в почве, проходит центральная дорога, поэтому автотранспорт оказывает наибольшее влияние на загрязненность прилегающих территорий.

Заключение

В целом, в пределах г. Витебска достаточно сложно оценить сложившуюся обстановку вокруг промышленного объекта, достоверно выявить источник загрязнения, утверждать, что именно этот источник оказывает наибольший вклад в загрязнение почвенного покрова. Проблематично найти хотя бы одно предприятие, которое бы на значительном расстояние находилось от какого-либо другого возможного источника загрязнения, и оценивать исключительно его влияние на загрязнение прилегающих территорий.

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 [6].

Проведенные исследования по изучению и оценке состояния геохимического загрязнения почвы г. Витебска позволили сделать следующие выводы:

1. Приоритетным источником загрязнения является сжигание различных видов топлива котельными установками, а загрязнителями почв вблизи котельных станций являются кобальт, свинец, цинк, никель, медь.

2. В меньшей степени почва вблизи котельных станций загрязнена марганцем.

3. Среди изучаемых источников загрязнения г. Витебска наибольшую нагрузку оказывает Витебская ТЭЦ и Мини-ТЭЦ «Восточная».

4. Содержание исследуемых элементов в почве по мере увеличения глубины имеет закономерную тенденцию к уменьшению.

5. Распределение элементов в почве вблизи изучаемых котельных станций зависит от преобладающих направлений ветров в г.Витебске (ю, юз, з направлений) достоверно выявлена вблизи котельной «Северная», Мини-ТЭЦ «Восточная», котельной «Южная» и котельной «Новка». Не выявлена зависимость обнаруженных наибольших концентраций элементов в почве от преобладающих направлений ветров вблизи котельной «Лучеса» и Витебская ТЭЦ.

6. Необходимо провести комплекс мер, направленных на снижение техногенного загрязнения почв г. Витебска: совершенствование технологий в сфере производства, обеспечивающих сокращение выбросов и сбросов вредных веществ в окружающую среду, размещение новых жилых микрорайонов и частных секторов вдали от опасных стационарных источников загрязнения атмосферы с учетом преобладающих ветров, а также выявление и ликвидация источников загрязнения.

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. / В.В. Иванов; 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. Лукашев, 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. врачем 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 08.11.2011 г.
Принята в печать 02.12.2011 г.

© ГРИГОРЬЕВА С.В., МИКЛИС Н.И., 2011

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ МОЮЩЕ-ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ И СТЕРИЛИЗУЮЩИХ РАСТВОРОВ

ГРИГОРЬЕВА С.В., МИКЛИС Н.И.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра общей гигиены и экологии

Резюме. Современное дезинфицирующее средство должно отвечать нескольким основным требованиям: высокая микробиологическая эффективность, широкий спектр антимикробного действия, безопасность для применения, совместимость с обрабатываемыми материалами, отсутствие неприятного запаха, устойчивость к органической нагрузке, скорость действия, простота в приготовлении, применении, удалении, экономичность. Целью исследования было изучение антимикробной активности моюще-дезинфицирующего раствора католита и стерилизующего раствора анолита нейтрального.

Результаты исследования показали, что разработанные растворы в качественном суспензионном тесте при экспозиции 30 и 45 мин вызывали полную гибель стандартных тест-культур бактерий как без белковой нагрузки, так и в присутствии ЛС, в количественном суспензионном тесте без белковой нагрузки и в присутствии ЛС проявили достаточно высокий уровень антимикробной активности (RF>5). Стерилизующий раствор анолита является эффективным средством для химической дезинфекции белья при экспозиции 120 мин.

Ключевые слова: *моюще-дезинфицирующий раствор католита, стерилизующий раствор анолита нейтрального, антимикробная активность.*

Abstract. Modern disinfectants must meet several basic requirements: high microbiological efficiency, wide spectrum of antimicrobial activity, safety for the application, compatibility with the processed materials, absence of an unpleasant smell, stability to organic loading, speed of action, simplicity on preparation, application, removal, economy. The purpose of the research was to study the antimicrobial activity of the washing and disinfecting catholyte solution and sterilizing neutral anolyte solution.

The results of the research have shown, that the received solutions caused complete destruction of standard test bacteria cultures both without the protein and with the protein loading in qualitative suspension test at 30 and 45 min exposition. The received solutions have also shown the high level of antimicrobial activity (RF>5) in quantitative suspension test without and with the protein loading. The sterilizing anolyte solution is the effective means for chemical disinfection of linen at 120 min exposition.

Борьба с инфекционными заболеваниями является одной из актуальных задач практического здравоохранения. Использование дезинфицирующих препаратов входит в комплекс санитарно-эпидемиологических мероприятий, направленных на устранение возбудителей и переносчиков инфекций во внешней среде. Современное дезинфицирующее средство должно отвечать нескольким основным требованиям, без осуществления которых ни один препарат не может быть рекомендован для применения: высокая микробиологическая эффективность, широкий спектр антимикробного действия, безопасность для

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 – Григорьева С.В.*

применения, совместимость с обрабатываемыми материалами, отсутствие неприятного запаха, устойчивость к органической нагрузке, скорость действия, простота в приготовлении, применении, удалении, экономичность [1, 2].

Анализ практики применения дезинфицирующих средств выявил их несоответствие современным требованиям к специфической эффективности и гигиенической безопасности. Микроорганизмы очень быстро приспосабливаются к стабильным химическим препаратам вследствие имеющихся у них более эффективных механизмов адаптации и быстрой смены поколений [3].

Стабильные активно действующие вещества антимикробных средств принадлежат к нескольким классам соединений (спирты, альдегиды, четвертичные аммониевые соединения, фенолы, некоторые другие). Фактически все многообразие дезинфицирующих препаратов представляет собой комбинации небольшого количества стабильных химических соединений. Каждый новый препарат, созданный по этому принципу, очень быстро теряет свою функциональную новизну для микроорганизмов. В результате возрастает количество штаммов микроорганизмов, устойчивых к целым классам химических соединений [3].

В частности, отмечается, что катионные поверхностно-активные вещества (КПАВ), обладая стабильностью, хорошими моющими свойствами, вместе с тем не активны, либо малоактивны в отношении устойчивых видов и форм микроорганизмов. Неблагоприятными свойствами КПАВ являются быстрое и частое формирование устойчивости микроорганизмов к их воздействию [4].

Хлорактивные препараты обладают широким антимикробным спектром действия, но длительное использование препаратов на основе хлора привело к возникновению к ним резистентности микроорганизмов. Эти дезинфицирующие средства обладают резким запахом хлора, раздражающим действием на слизистые оболочки дыхательных путей и глаз, токсичностью для ряда органов вызывают коррозию металлов, а также инактивируются органическими соединениями [5].

В связи с вышесказанным поиск высокоактивных дезинфицирующих средств является актуальной задачей клинической медицины и фармации.

Общая тенденция в развитии химических дезинфектантов в последние годы состоит не только в создании новых, но и в активации уже известных дезинфицирующих средств.

Активация химических дезинфектантов направлена на разработку режимов, при которых минимальная концентрация активных действующих веществ обеспечивает высокий бактерицидный эффект, а коррозионная или деструктивная активность по отношению к материалам изделия, а также токсическое воздействие на человека становятся минимальными. Электрохимическая активация позволяет направленно изменять состав, кислотно-основные и окислительно-восстановительные свойства водных растворов хлорида натрия в больших, чем при эквивалентном химическом регулировании, пределах, синтезировать из них химические реагенты в метастабильном состоянии [6]. Это используется в процессах преобразования воды или разбавленных растворов электролитов в экологически чистые дезинфицирующие, стерилизующие, моющие, экстрагирующие и другие функционально полезные растворы.

К основным ингредиентам электрохимически активированных растворов, обладающим биоцидной активностью, относятся метастабильные соединения, которые в обычных условиях синтезируются в организме человека и теплокровных животных и участвуют в процессах фагоцитоза: свободные радикалы, ион-радикалы, атомарный кислород, атомарный хлор, озон, короткоживущие высокоактивные метастабильные молекулы, молекулярные ионы [7]. К дополнительным факторам высокой антимикробной активности электрохимически активированных растворов относятся их низкая минерализация, повышенная гидратационная способность, способствующая увеличению проницаемости клеточных стенок и мембран, что создает условия для интенсивного осмотического и электроосмотического переноса оксидантов во внутриклеточную среду [6].

Смесь метастабильных действующих веществ обеспечивает отсутствие адаптации микроорганизмов к биоцидному действию электрохимически активированных растворов католита и анолита, а малая суммарная концентрация соединений активного кислорода и хлора гарантирует полную безопасность для человека и окружающей среды при его длительном применении [4, 6].

В отличие от традиционных дезинфицирующих и стерилизующих растворов, таких как глутаровый альдегид, формальдегид, хлорамин, гипохлорит натрия, дихлоризоцианураты, надуксусная кислота, четвертичные аммониевые соединения, соединения тяжелых металлов и других синтетических биоцидных веществ, действующие компоненты электрохимически активированных растворов не являются веществами-ксенобиотиками и не оказывают вредного воздействия на организм человека и теплокровных животных [4].

Экологически безопасные электрохимически активированные растворы имеют «время жизни», необходимое для осуществления процедуры обеззараживания. После использования они самопроизвольно инактивируются без образования токсичных соединений и не требуют нейтрализации перед сливом в канализацию [7].

Нами разработаны новые электрохимически активированные моюще-дезинфицирующий раствор католита и стерилизующий раствор анолита нейтрального, лишенные недостатков. Целью исследования было изучение антимикробной активности вышеназванных средств.

Методы

Электрохимически активированные моюще-дезинфицирующий раствор католита (МДК) и стерилизующий раствор анолита нейтрального (САН) получали на разработанном устройстве. Раствор МДК представлял собой мутную, бесцветную жидкость с характерным запахом хлора с водородным показателем 11,2 ед., окислительно-восстановительным потенциалом - 55,2 мВ и содержанием активного хлора 400 мг/дм^3. Физико-химические показатели раствора САН соответствовали следующим значениям: водородный показатель 5,4 ед., окислительно-восстановительный потенциал +1020 мВ, содержание активного хлора 800 мг/дм^3. Раствор САН также был прозрачным, бесцветным, с запахом хлора, не превышающим 3 балла.

Испытания проводили на базе микробиологической лаборатории ГУ «Витебский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья». Было выполнено 2 серии опытов. В 1-й серии определяли антимикробную активность разработанных растворов, во 2-й – изучали качество химической дезинфекции стерилизующим раствором анолита нейтрального.

В 1-й серии было выполнено *2 группы* опытов. В *1-й группе* опытов изучали антимикробную активность электрохимически активированных растворов МДК и САН в качественном суспензионном методе в отношении стандартных тест-культур микроорганизмов без белковой нагрузки и в присутствии 20% лошадиной сыворотки (ЛС). В качестве тест-культур использовали стандартные музейные штаммы *E.coli ATCC 25922, S.aureus ATCC 25923, P.aeruginosa ATCC 27853, P.mirabilis ATCC 14153, C.albicans ATCC 10231*. 24-часовые культуры тест-микробов и кандид смывали физиологическим раствором и стандартизовали до 10^9 КОЕ/см^3. В качестве нейтрализатора использовали 0,5% водный раствор натрия тиосульфата [8]. Экспозиция составила 30 и 45 мин.

Во *2-й группе* опытов определяли антимикробную активность растворов МДК и САН в количественном суспензионном тесте без белковой нагрузки и с добавлением 20% ЛС в отношении стандартных тест-культур микроорганизмов. В качестве нейтрализатора брали 0,5% водный раствор натрия тиосульфата [8]. Уровень активности растворов оценивали при экспозициях 30 и 45 мин. По 0,2 см^3 тест-культур, стандартизированных до 10^9 КОЕ/см^3, добавляли к 1,8 см^3 МДК и САН. Для контроля 0,2 см^3 взвеси тест-культур переносили в пробирку с 1,8 см^3 стерильной водопроводной воды. По истечении 30 и 45 мин по 0,2 см^3 смеси переносили в пробирку с 1,8

$см^3$ нейтрализатора. Через 10 мин из смеси готовили разведения в физиологическом растворе до 10^{-5} (для контроля до 10^{-6}). Затем цельную смесь и все разведения высевали на чашки с плотной средой для контроля стерильности. Для контроля по 0,02 $см^3$ разведений 10^{-3}, 10^{-4} 10^{-5}, 10^{-6} высевали на сектора чашек с плотной средой для контроля стерильности.

Для установления влияния белковой нагрузки на уровень антимикробной активности моюще-дезинфицирующего и стерилизующего растворов в физиологический раствор, в котором суспензировали соответствующие тест-культуры микроорганизмов, вносили 20% ЛС.

После инкубации при температуре +37°С в течение 48 ч подсчитывали число колоний на чашках в опыте и контроле, среднее число живых бактерий в контроле, число выживших бактерий в опыте (КОЕ/$см^3$), определяли десятичные логарифмы и факторы редукции (RF) числа бактерий в опыте по сравнению с контролем [8].

Качество химической дезинфекции во 2-й серии опытов изучали в качественном эксперименте на тест-носителях. Для изготовления тест-носителей использовали стандартную хлопчатобумажную ткань, которую тщательно промывали в очищенной воде. Ткань разрезали на кусочки по 1 $см^2$, стерилизовали в автоклаве и высушивали. Стерильные кусочки ткани помещали в бактериальную суспензию и после двукратного переворачивания оставляли в ней на 15 мин. Зараженные в тест-культурах *E.coli ATCC 25922, S.aureus ATCC 25923, P.aeruginosa ATCC 27853, P.mirabilis ATCC 14153, C.albicans ATCC 10231* кусочки ткани помещали в чашки Петри и заливали на 30, 45, 60, 120 и 180 мин 10 $см^3$ САН. Воздушные пузырьки удаляли несколькими переворачиваниями тест-носителей. По окончании дезинфекционной фазы тест-носители извлекали из дезраствора и однократно промывали в 10 $см^3$ 0,5% водного раствора тиосульфата натрия, после чего переносили в 10 $см^3$ жидкой среды для контроля стерильности. Инкубировали в течение 48 ч при температуре +37°С. В качестве контрольной проверки тест-носители заливали водой очищенной и высевали после наибольшей экспозиции [9].

Результаты обрабатывали статистически с помощью пакета программ «Microsoft Excel», достоверность сдвигов учитывали при $p<0,05$. Минимальное количество наблюдений для достоверности результатов было не менее 6.

Результаты

Результаты исследования *1-й группы* 1-й серии опытов показали, что разработанные растворы МДК и САН в качественном суспензионном тесте при экспозиции 30 и 45 мин вызывали полную гибель всех тест-культур микроорганизмов как без белковой нагрузки, так и в присутствии 20% ЛС (табл. 1).

Результаты 1-й серии *2-й группы* опытов показали, что раствор МДК в количественном суспензионном тесте без белковой нагрузки проявлял достаточно высокий уровень антимикробной активности с RF в отношении *E.coli* при экспозиции 30 мин 5,85 lg, экспозиции 45 мин – 6,85 lg, *P.aeruginosa* – 6,04 и 7,04 lg, *P.mirabilis* – 6,32 и 7,32 lg, *S.aureus* - 6,99 и 6,99 lg, *C.albicans* – 7,9 и 7,9 lg соответственно (табл. 2).

RF раствора МДК при экспозиции 30 и 45 мин в количественном суспензионном тесте с добавлением 20% ЛС в отношении *E.coli* равнялся 5,65 и 5,95 lg, *P.aeruginosa* - 6,3 и 7,3 lg, *P.mirabilis* – 6,39 и 7,39 lg, *S.aureus* – 7,08 и 7,08 lg, *C.albicans* – 8,04 и 8,04 lg соответственно (табл. 3).

Раствор САН также проявлял высокую антимикробную активность с RF в отношении всех использованных музейных штаммов микроорганизмов при экспозиции 30 мин 7,12± 0,25 lg, а при экспозиции 45 мин - 6,62±1,03 lg (табл. 2).

При установлении влияния белковой нагрузки у раствора САН RF в отношении всех тест-культур микроорганизмов при экспозиции 30 и 45 мин составил 6,8 ± 0,42 lg (табл. 3).

Во 2-й серии опытов при дезинфекции в течение 60 мин стерилизующий раствор анолита вызывал гибель *C. albicans*, в течение 90 мин - *E.coli*, *P.aeruginosa* и *C.albicans*, а при

Таблица 1

Антимикробная активность в качественном суспензионном тесте моюще-дезинфицирующего раствора католита и стерилизующего раствора анолита без белковой нагрузки (МДК, СА) и с белковой нагрузкой (МДК+ЛС, СА+ЛС) по отношению к типовым тест-культурам

Наименование образца	Тест-культуры									
	E. coli	*S. aureus*	*P. aeruginosa*	*P. mirabilis*	*C. albicans*	*E. coli*	*S. aureus*	*P. aeruginosa*	*P. mirabilis*	*C. albicans*
МДК	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
СА	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
МДК+ЛС	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
СА+ЛС	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Контроль	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Экспозиция	30 мин					45 мин				

Примечание: (-) – отсутствие роста тест-культур, (+) – рост тест-культур микроорганизмов.

Таблица 2

Антимикробная активность моюще-дезинфицирующего раствора католита и стерилизующего раствора анолита в количественном суспензионном тесте без белковой нагрузки по отношению к типовым тест-культурам

Тест-культура	Наименование образца	Экспозиция 30 мин			Экспозиция 45 мин		
		КОЕ	log	RF	КОЕ	log	RF
E. coli	МДК	10	1	5,85	-	0	6,85
	СА	-	0	6,85	-	0	6,85
	Контроль	$7{,}1\times10^{6}$	6,85		$7{,}1\times10^{6}$	6,85	
S. aureus	МДК	-	0	6,99	-	0	6,99
	СА	-	0	6,99	-	0	6,99
	Контроль	$9{,}8\times10^{6}$	6,99		$9{,}8\times10^{6}$	6,99	
P. aeruginosa	МДК	10	1	6,04	-	0	7,04
	СА	-	0	7,04	-	0	7,04
	Контроль	$1{,}1\times10^{7}$	7,04		$1{,}1\times10^{7}$	7,04	
P. mirabilis	МДК	10	1	6,32	-	0	7,32
	СА	-	0	7,32	-	0	7,32
	Контроль	$2{,}1\times10^{7}$	7,32		$2{,}1\times10^{7}$	7,32	
C. albicans	МДК	-	0	7,9	-	0	7,9
	СА	10	1	6,9	-	0	7,9
	Контроль	$8{,}3\times10^{7}$	7,9		$8{,}3\times10^{7}$	7,9	

экспозиции 120 и 180 мин полную гибель всех стандартных музейных штаммов микроорганизмов (табл. 4).

Обсуждение

Электрохимически активированные растворы МДК и САН в качественном суспензионном тесте вызывают гибель всех музейных тест-культур микроорганизмов в течение 30 и 45 мин.

В количественном суспензионном тесте в отношении всех тест-культур растворы МДК и САН в рабочей концентрации проявили 100% антимикробную активность, а RF тест-культур микроорганизмов при всех изученных

Таблица 3

Антимикробная активность моюще-дезинфицирующего раствора католита и стерилизующего раствора анолита в количественном суспензионном тесте в присутствии 20% лошадиной сыворотки по отношению к типовым тест-культурам

Тест-культура	Наименование образца	Экспозиция 30 мин			Экспозиция 45 мин		
		КОЕ	log	RF	КОЕ	log	RF
E. coli	МДК+ЛС	20	1,3	5,65	-	1	5,95
	СА+ЛС	10	1	5,95	1000	0	6,95
	Контроль	9×10^6	6,95		9×10^6	6,95	
S. aureus	МДК+ЛС	-	0	7,08	-	0	7,08
	СА+ЛС	-	0	7,08	200	0	7,08
	Контроль	$1,2\times10^7$	7,08		$1,2\times10^7$	7,8	
P. aeruginosa	МДК+ЛС	10	1	6,3	-	0	7,3
	СА+ЛС	10	1	6,3	800	1	6,3
	Контроль	2×10^7	7,3		2×10^7	7,3	
P. mirabilis	МДК+ЛС	10	1	6,39	-	0	7,39
	СА+ЛС	-	0	7,39	800	0	7,39
	Контроль	$2,5\times10^7$	7,39		$2,5\times10^7$	7,39	
C. albicans	МДК+ЛС	-	0	8,04	-	0	8,04
	СА+ЛС	30	1,47	6,57	80	1	7,04
	Контроль	$1,1\times10^8$	8,04		$1,1\times10^8$	8,04	

Таблица 4

Антимикробная активность стерилизующего раствора анолита в качественном эксперименте на тест-носителх по отношению к типовым тест-культурам

Тест-культура	Наименование образца	Экспозиция, мин				
		30	60	90	120	180
E. coli	СА	++	+	-	-	-
	Контроль	++	++	++	++	++
S. aureus	СА	++	+	+	-	-
	Контроль	++	++	++	++	++
P. aeruginosa	СА	++	+	-	-	-
	Контроль	++	++	++	++	++
P. mirabilis	СА	++	++	+	-	-
	Контроль	++	++	++	++	++
C. albicans	СА	++	-	-	-	-
	Контроль	++	++	++	++	++

Примечание: (-) – отсутствие роста тест-культур, (+) – рост отдельных колоний тест-культур, (++) – сильный рост тест-культур микроорганизмов.

режимах превышал 5 lg. При добавлении 20% ЛС растворы МДК и САН также обладали достаточным уровнем антимикробной активности по отношению к типовым тест-культурам микроорганизмов. При этом RF тест-культур был выше 5 lg.

Дезинфекция тест-носителей раствором САН в течение 120 мин вызвала полную гибель стандартных тест-культур микроорганизмов.

Разработанные моюще-дезинфицирующие и стерилизующие растворы являются эффективными в отношении стандартных музейных штаммов *E.coli ATCC 25922, S.aureus ATCC 25923, P.aeruginosa ATCC 27853, P.mirabilis ATCC 14153, C.albicans ATCC 10231.*

Заключение

1. Моюще-дезинфицирующий раствор католита и стерилизующий раствор анолита нейтрального в течение 30 и 45 мин вызывают гибель стандартных музейных штаммов микроорганизмов.

2. Моюще-дезинфицирующий раствор католита и стерилизующий раствор анолита нейтрального в отношении стандартных тест-культур обладают выраженной антимикробной активностью и являются эффективными дезинфицирующими средствами с фактором редукции выше 5 lg при экспозиции 30 и 45 мин.

3. Стерилизующий раствор анолита нейтрального является эффективным для химической дезинфекции белья при экспозиции 120 мин.

4. Разработанные средства могут быть рекомендованы для дезинфекции санитарно-гигиенической одежды в прачечных организаций здравоохранения, аптечных организациях, а также других организациях и учреждениях.

Литература

1. Веткина, И.Ф. Современный подход к выбору дезинфицирующих средств в системе профилактики внутрибольничных инфекций. / И.Ф. Веткина, [и др.]. - «ФАРМиндекс-Практик», 2005. - №7. - С.13-20.
2. Бахир, В.М. Эволюция технических систем для электрохимической активации жидкости / В.М. Бахир, Ю.Г. Задорожний // Электрохимическая активация в медицине, сельском хозяйстве, промышленности: тез. докл. и крат. сообщ. Первого междунар. симпоз., Москва, 22-23 окт. 1997 г. / Всерос. науч.-исслед. и испытат. ин-т мед. техники; редкол.: В.М. Бахир [и др.]. – М., 1997.- С. 157-171.
3. Бахир, В.М. Дезинфекция: проблемы и решения. / В.М. Бахир, [и др.]. - «Вестник новых медицинских технологий», 2003. - №4. – С.41-49.
4. Федорова, Л.С. Основные направления повышения эффективности дезинфицирующих средств. / Л.С. Федорова. - Материалы Всероссийской научной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения В.И. Вашкова «Актуальные проблемы дезинфектологии в профилактике инфекционных и паразитарных заболеваний». – М.: ИТАР-ТАСС, 2002. – С. 26-30.
5. Dychdala, G.R. Chlorine and Chlorine Compounds / Disinfection, sterilization and preserva-tion / Block S.S. (Ed.). New-York: Lippincott Williams&Wilkins, 2001.- P.135-159.
6. Бахир, В.М. Электрохимическая активация: очистка воды и получение полезных растворов. / В.М. Бахир, [и др.]. – М.: ВНИИИМТ, 2001. – 176 с.
7. Бахир, В.М. Эффективность и безопасность химических средств для дезинфекции, предстерилизационной очистки и стерилизации. / В.М. Бахир, [и др.]. - «Дезинфекционное дело», 2003. - №1. - С.26-29.
8. Методы испытания противомикробной активности антисептиков профилактического назначения: метод. указ. № 11-13-1-97, утв. Гл. госуд. сан. врачом Респ. Беларусь 16.01.1997. – Минск, 1997. – 12 с.
9. Методы проверки и оценки антимикробной активности дезинфицирующих и антисептических средств: инструкция по применению № 11-20-204-2003, утв. Гл. госуд. сан. врачом Респ. Беларусь 16.01.1997. – Минск, 2003. – 41 с.

Поступила 10.10.2011 г.
Принята в печать 02.12.2011 г.

© КНЯЗЕВА М.А., 2011

ВИДЫ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ФОТОПОЛИМЕРИЗАЦИОННЫХ УСТРОЙСТВ И ИХ СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

КНЯЗЕВА М.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра терапевтической стоматологии

Резюме. В статье представлены основные виды современных стоматологических устройств для световой полимеризации пломбировочных материалов: галогеновые фотополимеризаторы, плазменнодуговые и лазерные устройства для светоотверждения, светодиодные фотоинициаторы, перечислены их преимущества и недостатки. Кратко изложена история развития композиционных пломбировочных материалов и совершенствование процессов их полимеризации. Подробно описаны строение, технические характеристики и принцип работы современных стоматологических фотополимеризаторов, сравнительная эффективность при реставрации твердых тканей зубов, особенности их эксплуатации и технического обслуживания. В данной публикации представлены присутствующие в настоящее время на рынке различные виды фотоактивирующих ламп, в которых реализованы различные технологические и научные разработки.

Ключевые слова: *галогеновые фотополимеризаторы, плазменнодуговые устройства для светоотверждения, лазерные устройства для светоотверждения, светодиодные фотоинициаторы, фотополимеризация пломбировочных материалов.*

Abstract. This article deals with main types of modern dental devices for luminous polymerization of filling materials: halogen photopolymerizers, plasma arc and laser devices for light-hardening, light diode photoinitiators, their advantages and disadvantages. The history of composite filling materials development and their polymerization processes improvement is briefly presented. The structure, technical characteristics and the principle of modern dental photopolymerizers operation, comparative effectiveness during the restoration of hard tissues of the teeth, the peculiarities of their use and maintenance are described in detail. This publication also presents various types of photoactive lamps available at the market at present in which different research-and-development projects have been realized.

Для создания качественных и высоко эстетичных реставраций твердых тканей зубов в современной стоматологической практике широко используются светоотверждаемые пломбировочные материалы, а также устройства для их полимеризации – фотополимеризационные лампы [1]. Однако до сих пор не полностью изучены вопросы использования современных фотополимеризаторов с различными техническими характеристиками и их сравнительная эффективность при реставрации твердых тканей зубов.

Целью настоящей работы является обобщение материалов исследований, отражающих эффективность применения современных устройств для фотополимеризации пломбировочных материалов в стоматологической практике и обоснование методик фотоиници-

Адрес для корреспонденции: *210015, г. Витебск, пр. Московский, д. 30, кв. 56. Тел.моб.: +375 (29) 515-75-86 – Князева М.А.*

ации композитов в зависимости от технических характеристик полимеризатора и клинической ситуации.

История фотополимеризации начинает свое развитие ещё с Древнего Египта (около 1500 лет до н.э.), когда отверждение мягких тканей под воздействием видимого света использовалось как этап процесса мумифицирования. С развитием физической науки в 20-х годах XIX века природные смолы на металлических подложках подвергали воздействию солнечного света для создания отображений предметов. В настоящее время процесс фотополимеризации широко используется в промышленности для получения оптически однородных изделий (органическое стекло и др.) и некоторых стереорегулярных полимеров, в тонких пленках для отверждения покрытий, изготовления печатных форм, микросхем, в лабораторной практике для определения элементарных констант скорости радикальных реакций.

В стоматологии история композиционных пломбировочных материалов светового отверждения начинается с 1962 г., когда известный американский ученый-химик Bowen синтезировал органическую основу будущих композиционных материалов, представляющую собой аддукт[1] бисфенол А глицидилдиметакрилат (Bis-GMA). В начале 80-х годов к пломбировочным материалам, состоявшим из органической матрицы (Bis-GMA) и неорганического наполнителя (двуокись кремния, кристаллический кварц, стекло, силикатная керамика), добавили фотоинициатор – метилбензоиловый эфир, который активировался УФ светом с длиной волны 365 нм [2, 3]. Новые пломбировочные материалы получили название фотокомпозиты. Однако от применения инициатора метилбензоиловый эфир пришлось отказаться из-за вредного воздействия длинноволновой части спектра УФ лучей на органы зрения и ткани полости рта [3].

Научные разработки по созданию более совершенных инициаторов фотополимеризации привели к созданию в 1977 г. нового поколения композитных материалов, отверждающихся под влиянием лучей видимой части спектра галогенового полимеризатора в диапазоне от 400 до 500 нм [4].

Большинство современных фотополимеризующихся композиционных материалов содержат светочувствительный катализатор – камфорохинон, который под воздействием лучей видимой части спектра в диапазоне 375-500 нм, с максимумом на уровне 470 нм разрушается, образуя радикалы (процесс активации реакции полимеризации). В качестве фотоинициаторов используются также и другие вещества, такие как 1-фенил-1,2-пропандион и люцерин. Их диапазон поглощения связан с волнами более короткой длины с максимумом на уровне 400 нм. Свободные радикалы реагируют с молекулами мономера, сообщая им реакционную способность к другим молекулам мономера (начало процесса инициации). Активные молекулы мономера реагируют друг с другом и полимерным связующим с образованием сшитой сетки. На следующем этапе разрастания происходит присоединение молекул мономера к растущей полимерной цепи. При этом совершается изменение физических свойств материала (процесс затвердевания). Следует отметить, что полимеризация начинается и продолжается только в том случае, если интенсивность светового потока достаточна для поддержания возбужденного состояния фотоинициатора. Только в возбужденном состоянии камфорохинон реагирует с аминами, формируя свободные радикалы [5, 6, 7].

В практической стоматологии процессы фотополимеризации используются не только при работе с композитами, но и различными группами цементов, материалов для лечебных и изолирующих прокладок, герметиков. Процесс использования светоотверждаемых пломбировочных материалов, качество самой эстетической реставрации неразрывным образом связаны с техническими характеристиками фотополимеризационных устройств. Различные фотополимеризаторы имеют свои рабочие характеристики и особенности применения.

[1] Аддукт (от лат. adductus-приведенный, притянутый) – молекулярные комплексы и соединения, образующиеся в результате реакций присоединения (Большой словарь иноязычных слов, А.Н. Булыко, 2004).

Галогеновые фотополимеризаторы. Принцип действия

Основными особенностями этих устройств является широкий спектр излучения со значительным выделением тепла и высокая потребляемая мощность [5]. На рисунке 1 схематично показана конструкция современного галогенового полимеризатора.

Галогеновые лампы генерируют свет путем нагревания вольфрамовой нити накаливания до белого цвета, используя энергию электрического тока. Нить накаливания находится в кварцевой лампочке, наполненной галогеновым газом. Внутри прибора свет от лампочки собирается путем его отражения от покрытого серебром зеркала, расположенного за лампой, и направляется по волоконно-оптическому кабелю к кончику световода (рис. 2).

Из всего количества образующегося света для полимеризации достаточно 0,5%-0,7%, а оставшаяся его часть превращается в тепло. На рисунке 3 приведена спектральная характеристика галогеновой лампы.

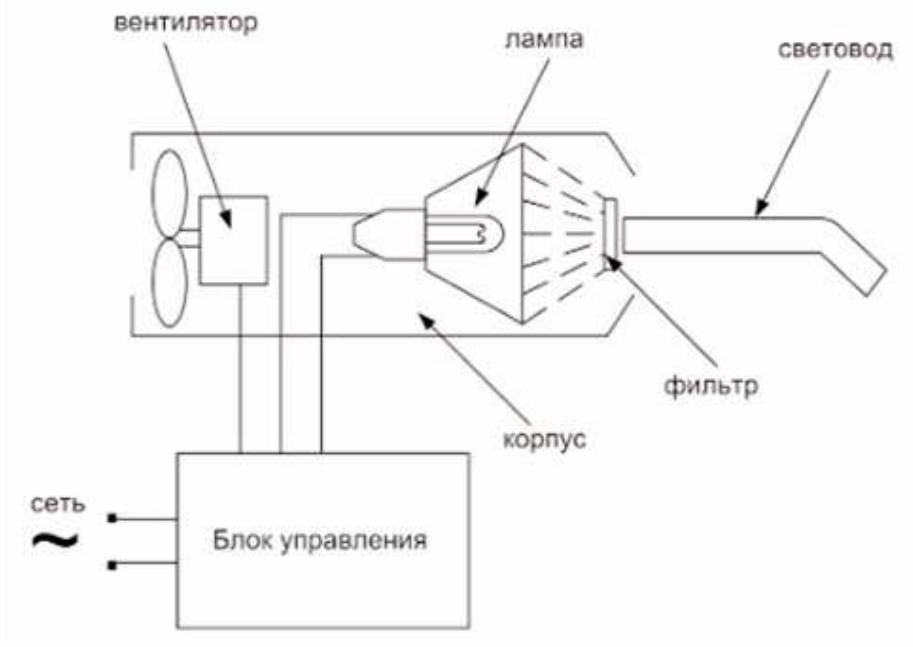


Рис. 1. Схема строения галогенового фотополимеризатора.

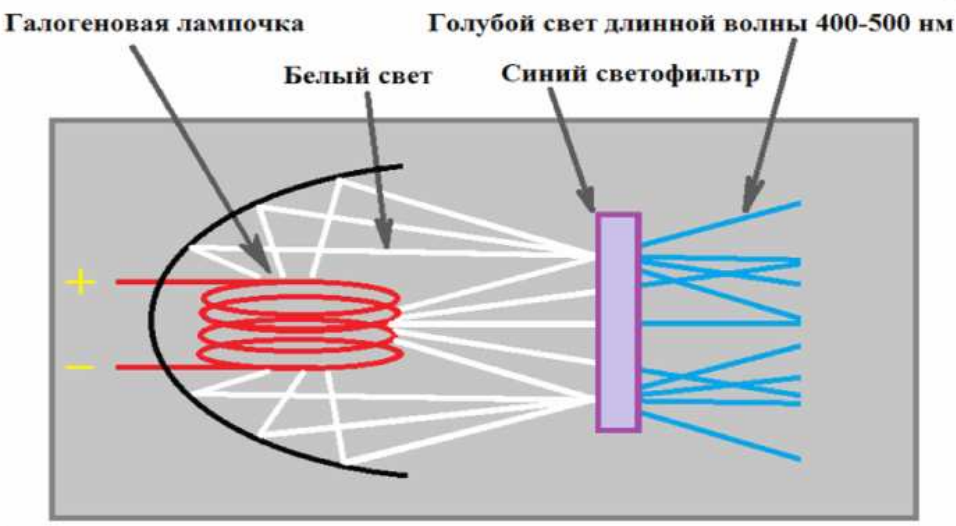


Рис. 2. Принцип работы галогеновой активирующей лампы (схема).

Из графика (рис. 3а) видно, что часть спектра в диапазоне от 400 до 500 нм (синий свет) составляет менее двух процентов от всего спектра излучения, а основное излучение лежит в диапазоне красного и инфракрасного (теплового) излучений. Для получения необходимой отдачи лампы в синем спектре излучения приходится нагревать нить накаливания до более высоких температур (рис. 3в), тем самым уменьшая время эксплуатации лампочки. Дальнейшее увеличение нагревания нити накала приводит к ее перегоранию (рис. 3с). Таким образом, полезный выход энергии у галогеновой активирующей лампы составляет примерно 0,7%.

С целью уменьшения нагревания на пути света, перед его попаданием в волоконно-оптическую систему, устанавливается специальный интерференционный фильтр. Светофильтр – основная преграда прохождению теплового излучения, который в идеале зеркально отражает весь спектр излучения, кроме синего длиной волны 400-500 нм. Во время работы лампы он сам разогревается до 200°С, после чего остывает, и этот процесс повторяется многократно. Влага во время охлаждения конденсируется на поверхности фильтра, а при нагревании – испаряется. Такой циклический процесс разрушает окисные слои интерференционного фильтра, изменяя его характеристики (рис. 4). Вследствие многочисленных повторных нагреваний и охлаждений фильтры могут приходить в негодность [8].

В результате постепенно увеличивается тепловая составляющая выходного светового потока, а пропускание синего света ослабляется (рис. 5).

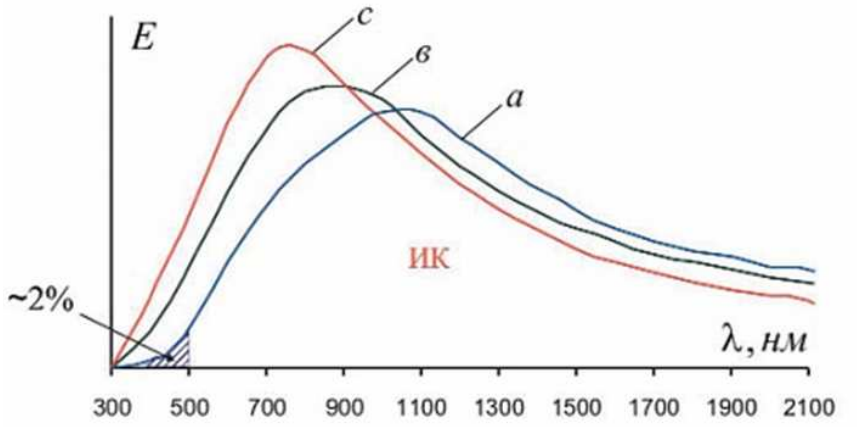


Рис. 3. Спектральная характеристика галогеновой лампы накаливания:
а) лампа накаливания в обычном режиме (срок службы – 2000 часов); в) лампа накаливания в режиме «перекала» (срок службы – 25 часов); с) предельный режим – перегорание.

Рис. 4. Фильтр с разрушенным участком поверхности.

В процессе эксплуатации фотополимеризатора происходит естественное изменение его рабочих характеристик, что неизбежно приводит к снижению основных показателей: снижение энергетической светимости исходящего потока и повышение удельной мощности ультрафиолетового и инфракрасного излучения [9]. R.G. Chadwick с соавт. (1994) установили, что ультрафиолетовая составляющая стоматологических полимеризаторов может привести к повреждению кожи рук врача и

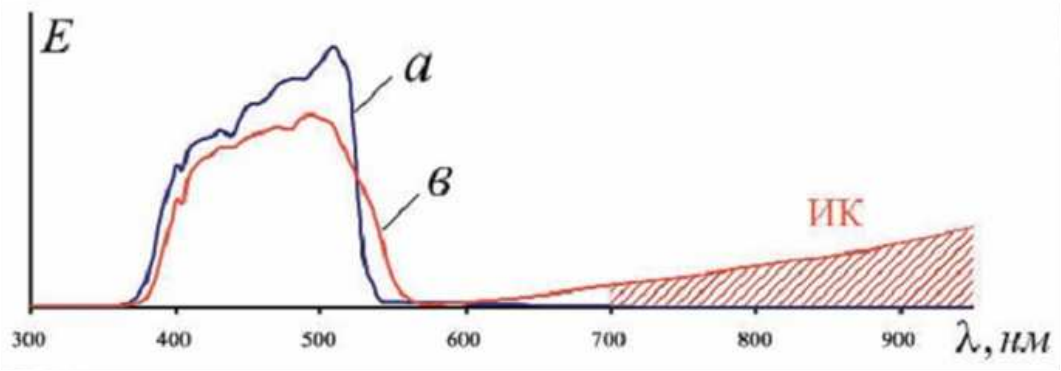


Рис. 5. Спектр излучения галогенового фотополимеризатора:
а – с новым фильтром; в – со старым фильтром.

ассистента [10]. Инфракрасный компонент светового потока при длительном воздействии способен вызвать ожог пульпы с последующим ее некрозом [11, 12].

Увеличение тепловой составляющей может привести к следующим осложнениям при выполнении реставрации:

1. Значительный и неконтролируемый по своей величине перегрев твердых тканей зуба, что, в свою очередь, будет оказывать отрицательное воздействие на состояние его пульпы.

2. Ухудшаются физические характеристики фотокомпозиционных материалов, содержащих инициатор камфорохинон. Под действием теплового излучения происходит изменение процесса фотополимеризации, приводящее к ухудшению механических характеристик пломбировочного материала (пластичность, твердость), в результате чего наблюдается заметное ухудшение клинических и эстетических параметров реставрации.

3. Неравномерная полимеризация композита вследствие низкой теплопроводности пломбировочного материала приводит к возникновению местных внутренних напряжений и деформации.

Чтобы передать синий спектр излучения от галогеновой лампочки непосредственно к пломбировочному материалу, необходим волоконный либо монолитный световод (дорогой и хрупкий), так как сам источник света имеет высокую температуру и не может в процессе полимеризации располагаться в непосредственной близости от пломбируемого зуба. Свет, пройдя по волоконно-оптическому кабелю, выделяется на кончике световода. По мере прохождения света по волоконно-оптической системе его интенсивность уменьшается на 10-15%. Мощность света на кончике световода неравномерная: наибольшую интенсивность свет имеет по центру пучка. Загрязнение торцевой части световода пломбировочным материалом, а также его механические повреждения – сколы, трещины вызывают рассеивание света, уменьшая его мощность (Е.В. Боровский,1996, Е.Иоффе, 1996). Поэтому кончик световода периодически нужно очищать [13, 14].

Основное требование, которое предъявляется к фотополимеризационному устройству, – это излучение стабильного во времени светового потока определенной плотности и диапазона. Мощность света можно непосредственно измерять с помощью встроенного или автономного радиометра. Большинство современных приборов оснащены встроенным радиометром.

Считается, что мощность галогенового полимеризатора не должна быть меньше 400 мВт/см^2, а сам прибор следует проверять ежедневно перед началом работы [14].

Одним из основных недостатков галогеновых активирующих ламп является значительное выделение тепла, что с одной стороны, может приводить к перегреванию тканей зуба (ограничение времени фотополимеризации), а с другой, – требует постоянного отвода тепла от лампочки и прилегающих к ней

частей лампы (охлаждающий вентилятор). Использование вентилятора вызывает неприятный шум и вибрацию, резко снижает надежность конструкции. Кроме того, лампочка и светофильтр имеют ограниченный срок эксплуатации, нуждаются в постоянных проверках и требуют периодической замены. Галогеновая лампочка постепенно теряет свою мощность, поэтому замену ее следует производить, когда контрольным прибором будет зафиксировано уменьшение интенсивности ее свечения ниже предела, необходимого для полноценной полимеризации материала.

Достаточная мощность полимеризационных приборов важна для снижения содержания остаточного мономера в композите. С другой стороны, высокая мощность излучения в начальный момент времени полимеризации является фактором, способствующим большему полимеризационному стрессу и усадке материалов (Е. Иоффе, 1997, W.M Boer, 1999). Для компенсации эффекта полимеризационного стресса разработаны полимеризаторы, имеющие функцию «мягкий старт», которая заключается в плавном постепенном увеличении мощности излучения в течение первых секунд засвечивания материала [15, 16].

Для предотвращения перегорания лампы накаливания при повышении сетевого питания или резкого снижения энергетической светимости при понижении сетевого питания необходим малогабаритный электронный стабилизатор напряжения мощностью до 100 Вт, который, в свою очередь, также снижает надежность фотополимеризатора.

Во время работы прибора поверхность отражающего зеркала нагревается, а при выключении – остывает, на ней часто конденсируются пары растворителей бондинг-систем или влага из воздуха стоматологического кабинета, что вызывает ее потускнение. Крайне важно, чтобы поверхность зеркала была чистой и для восстановления отражающей способности её нужно периодически протирать ваткой, смоченной спиртом [8].

Преимущества галогеновых полимеризаторов:

– относительная дешевизна;

– широкий спектр излучения и возможность полимеризовать композиционные материалы с фотоинициатором, отличным от камфорохинона;

– большой опыт использования.

Недостатки галогеновых полимеризаторов:

– длительное время засвечивания порции материала (20-40с.);

– низкий КПД (около 2-4%) и, как следствие, высокий процент теплового излучения;

– наличие встроенного в рукоятку вентилятора, вызывающего шум и вибрацию прибора;

– необходимость использования интерференционного фильтра, требующего регулярной замены 1 раз в год;

– необходимость замены лампы накаливания через 50-100 часов работы;

– принципиальное наличие световода;

– высокие требования к постоянству питающего напряжения либо наличие встроенного электронного стабилизатора напряжения, приводящее к увеличению стоимости и снижению надежности изделия;

– невозможность использования беспроводной конструкции лампы из-за высокой потребляемой мощности.

Установлено что при обычной работе стоматолога в течение 1 года только на одно освещение полимеризуемых материалов уходит 40 часов (целая рабочая неделя). Поэтому для сокращения затрат времени на освещения были разработаны более мощные фотополимеризующие приборы – плазменнодуговые и лазерные полимеризаторы.

Плазменнодуговые полимеризаторы

Плазменные лампы генерируют очень яркий световой поток за счет высоковольтной дуги между двумя электродами в среде сильно разреженного ионизированного газа. Разряд высокочастотного тока пробегает между двумя электродами, что в свою очередь формирует высокоэнергетичную форму материи, называемую плазмой. Источником излучения является ксеноновая или аргоновая лампа. В остальном принцип их устройства и работы такой же, как и у галогеновых ламп. Максимальный диаметр светового пучка у плазмен-

ных ламп – 5 мм. Плазменная лампа позволяет произвести отверждение порции композита за 5-10 сек, вместо 20-40 сек, необходимых при полимеризации обычной галогеновой лампой.

Возможности использования плазменных ламп изучены недостаточно. Ускоренное отверждение композита ухудшает его механические свойства и нарушает процесс полимеризации. Кроме того, плазменная лампа громоздка, неудобна в применении, имеет высокую стоимость. Полезный выход энергии у плазменной активирующей лампы составляет 0, 2%.

Преимущества плазменнодуговых полимеризаторов:

– малое время засвечивания порции материала (2-3 сек.);

– возможность применения к композитам, содержащим различные фотоинициаторы.

Недостатки плазменнодуговых полимеризаторов:

– дороговизна;

– требуют наличия фильтра и охлаждения;

– большое тепловое излучение и усадка материала;

– невозможность использования беспроводного устройства;

– недолговечность плазменнодугового излучателя;

– недостаточная изученность воздействия излучения на качество композитных реставраций, ткани зубов и полости рта.

Лазерные полимеризаторы

Лазерный источник света генерирует свет при переходе электронов в газовой среде аргона из нестабильного состояния в стабильное. Электрическая энергия трансформируется в лазерных полимеризационных устройствах в луч света, спектральные характеристики которого зависят от используемого газа. В стоматологии для инициации реакции отверждения пломбировочных материалов используется аргоновый лазер, поскольку длина волны излучения создаваемого аргоновым лазером (488 нм) близка к абсорбционному максимуму камфорохинона (470 нм).

Полезный выход энергии у лазерной активирующей лампы составляет 0,02%. Лазерные лампы громоздки, дороги, выделяют значительное количество тепла. Доступные для широкого использования модели лазерных фотополимеризаторов на стоматологическом рынке отсутствуют.

Данные ряда исследователей по эффективности применения различных видов фотополимеризаторов достаточно противоречивы. При изучении полимеризации композитов при помощи аргонового лазера K. Hinoura (1993) установил, что последний способен более полноценно полимеризовать фотокомпозит, чем другие виды аппаратов [17]. T.C. Aw (1997) не установил достоверных различий между степенью конверсии композита, отвержденного аргоновым лазером и галогеновым полимеризатором [18].

Преимущества лазерных полимеризаторов:

– малое время засвечивания порции материала (2-3 сек.).

Недостатки лазерных полимеризаторов:

– дороговизна;

– требуют наличия фильтра и охлаждения;

– большое тепловое излучение;

– большая усадка материала;

– применение к композитам только на основе камфорохинона;

– невозможность использования беспроводного устройства.

Приборы на основе плазменной дуги и лазерные полимеризаторы позволяют проводить освещение в течение 3-10 секунд и обеспечивают полимеризацию на глубину до 10-11 мм от кончика световода. Однако высокоинтенсивный свет вызывает значительно большее нагревание тканей. К сожалению, соотношение между мощностью светового потока и полимеризационным стрессом является прямо пропорциональным. Поэтому высокая энергетическая плотность превращается в высокий уровень стресса, но не обязательно обеспечивает высокую степень конверсии и хорошие механические свойства. Это в свою очередь может привести к нарушению крае-

вого прилегания, микроподтеканию, вторичному кариесу и патологии пульпы. В то же время соотношение между степенью конверсии материала и полимеризационным стрессом является более сложным. Имеется порог степени полимеризации, превышение которого ведет к значительному увеличению уровня стресса. И клинически очень трудно определить, какой энергетический уровень обеспечил бы наилучшее соотношение между степенью полимеризации, механическими свойствами и полимеризационным стрессом.

В соответствии с современными медицинскими требованиями в стоматологических кабинетах стали предпочтительными ЕС Лампы, созданные на основе LED (эмитирующий свет диод).

Светодиодные фотополимеризаторы

Лампы, созданные на основе LED (Light Emitting Diode), генерируют свет в полупроводниковом кристалле за счет энергии возбужденных электронов. Цвет излучения определяется химическим составом кристалла и имеет довольно узкий диапазон (приблизительно 60 нм). В стоматологии для процесса активации фотополимеризации используются синие светодиоды, поскольку их спектральная эмиссия совпадает с абсорбционным максимумом камфорохинона (470 нм), делая их идеально подходящими для фотополимеризации.

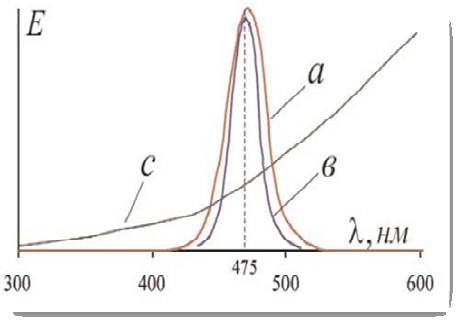


Рис. 6. Спектральные характеристики:
а – спектр поглощения камфорохинона;
в – спектр излучения LED;
с – спектр излучения галогеновой лампы.

В отличие от спектра излучения галогеновой лампы, спектр LED-излучателя не имеет ни тепловой, ни ультрафиолетовой составляющих, вся энергия излучения лежит в диапазоне синего света и участвует в процессе фотополимеризации (рис. 6).

Как следствие, свет, излучаемый светодиодной лампой, гораздо эффективнее, чем свет от галогеновых полимеризаторов (высокий КПД – практически 100%). Однако светодиодные приборы не рекомендуются для отверждения материалов с системами инициации отличными от камфорохинона, поскольку светодиод имеет узкий диапазон длины волны. Мощность светодиодного полимеризатора не должна быть меньше 400 мВт/см^2, а сам прибор следует проверять ежедневно перед началом работы [19, 20, 21].

Поскольку спектр излучения LED практически не имеет тепловой составляющей, исключается возможность значительного перегрева твердых тканей зуба, периодонта и композиционного материала. Ряд производителей светодиодных полимеризаторов утверждают, что для предотвращения внутреннего перегрева светодиодов вентилятор не нужен, поэтому нет шума и вибрации. Однако исследователями Женевского университета (Швейцария) доказано повышение температуры на поверхности засвечиваемых зубов человека от 7.8°С до 22,4°С, а в пульпе зуба – от 2,6°С до 10,6°С в зависимости от вида используемого полимеризатора [22].

В светодиодных излучателях отсутствует оптический фильтр, а спектр гарантированный. Следующее преимущество – стабильность светового потока во времени, а также возможность разработки конструкции без использования дорогого и хрупкого световода. Низкая потребляемая мощность делает возможным применение аккумуляторов, беспроводных конструкций. При этом не требуется периодическая замена излучателя, т.к. средний срок службы светодиодов сопоставим со средним сроком службы изделия, который значительно превышает 10 000 часов.

В то же время, использование светодиодных полимеризаторов, работающих от аккумуляторных батарей (хотя и доказывается их

полная клиническая пригодность (A.C. Shortall, 1997)), не гарантирует стабильную исходящую мощность светового потока в случае несвоевременной замены источника питания.

Учитывая, что в светодиодных лампах нет необходимости использовать лампочки, отражатели, фильтры, вентиляторы для охлаждения, появилась возможность сделать такое устройство небольшим и беспроводным. Это делает лампы, созданные на основе LED легкими, компактными и удобными в работе.

Процесс фотополимеризации – это реакция экзотермическая (сопровождается выделением тепла), а это даже при отсутствии тепловой составляющей в спектре излучателя в конечном итоге приводит к нагреву композиционного материала. Однако было замечено, что хотя при полимеризации «холодным» светом светодиодной лампы нагрев материала и происходит, но температура достигает меньших значений приблизительно на 30% (рис. 7 в), чем при использовании галогенового фотополимеризатора (рис. 7 а).

В результате можно ожидать уменьшения внутренних напряжений и деформации материала (естественно, при прочих равных условиях).

Преимущества светодиодных полимеризаторов:

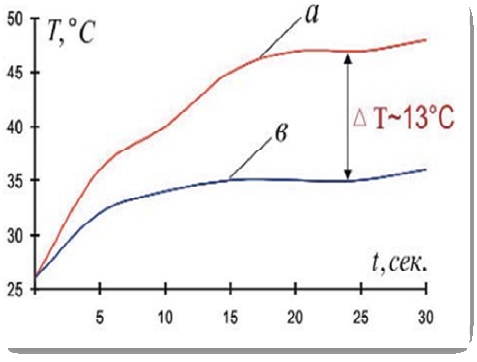


Рис. 7. Характеристики нагрева композитных материалов при полимеризации:
а – галогеновым фотополимеризатором;
в – светодиодным фотополимеризатором.

– высокий КПД (практически 100%) и отсутствие теплового излучения;

– отсутствие необходимости в фильтрах;

– уменьшение времени засвечивания порции материала (10-20с.);

– низкая потребляемая мощность – возможность применения аккумуляторов, беспроводных конструкций;

– отсутствие вентилятора и, как следствие, шума и вибрации;

– стабильность светового потока во времени;

– не требуется периодической замены излучателя, так как средний срок службы светодиодов сопоставим со сроком службы изделия;

– возможность разработки конструкции без использования дорогого и хрупкого световода;

– эргономический дизайн.

Недостатки светодиодных полимеризаторов:

– возможность применения с композиционными материалами, содержащими в качестве фотоинициатора только камфорохинон;

– высокая интенсивность рассеивания светового потока;

– относительная дороговизна.

Заключение

Таким образом, в настоящее время в мировой стоматологической практике для создания качественных и высоко эстетичных реставраций твердых тканей зубов широко используются устройства для световой полимеризации пломбировочных материалов в которых реализованы различные технологические и научные разработки, направленные на повышение прочности реставраций твердых тканей зубов, их эстетических характеристик, снижение таких осложнений, как полимеризационная усадка композиционных материалов, уменьшение остаточного мономера в пломбах, дебондинг, постпломбировочные боли, сведение к минимуму неблагоприятного воздействия поляризационного света на слизистую оболочку ротовой полости и пульпу зуба. Однако ни один из имеющихся в на-

стоящее время на рынке фотополимеризаторов не отвечает в полной мере требованиям, предъявляемым к устройствам этого типа. Имеется необходимость в проведении исследований, посвященных разработке устройства для фотополимеризации, отвечающего всем требованиям современной стоматологии.

Литература

1. Оценка результатов работы с фотополимерами в терапевтической стоматологии / В.И. Азаренко [и др.] // Актуальные проблемы теории, практики медицины, подготовки научных и профессиональных кадров: сб. науч. тр. – Минск, 2002. – Т. 2. – С. 227-230.
2. Борисенко, А.В. Композиционные пломбировочные материалы / А.В. Борисенко. – М. : Книга Плюс, 1999. – 175 с.
3. Николишин, А.К. Восстановление (реставрация) и пломбирование зубов современными материалами и технологиями / А.К. Николишин. – Полтава, 2001. – 176 с.
4. Николишин, А.К. Современные композиционные пломбировочные материалы / А.К. Николишин. – Полтава, 1996. – 56 с.
5. Хэммсвар, П.Д. Технология светового отверждения: прошлое, настоящее и будущее / П.Д. Хэммсвар, М. О'Коннор, В. Ксюлинг // Дент Арт. – 2006. – № 3. – С. 64-67.
6. Boer, W-M. Композитные реставрации: современный уровень техники / W-M. Boer // Новое в стоматологии. – 1999. – № 8. – С. 3-15.
7. Johnson, G.H. Clinical performance of posterior composite resin restorations / G.H. Johnson, D.J. Bales, G.E. Gordon // Quintessence Int. – 1992. – Vol. 23, №10. – P. 705–711.
8. Эстров, Е. Новое поколение фотополимеризаторов пломбировочных материалов / Е. Эстров // Дент Арт. – 2004. – № 2. – С. 29-32.
9. Эстров, Е. Оборудование для полимеризации светоотверждаемых композитных материалов / Е. Эстров // Зубной техник. – 1997. – № 2. – С. 4.
10. Byoung, I. Мономеры / полимеры, используемые в зубных адгезивах (обзор) / I. Byoung // Новое в стоматологии. – 1997. – № 8. – С. 7–13.
11. Алямовский, В.В. Динамика изменений температуры в полости зубов при фотополимеризации / В.В. Алямовский // Ин-т стоматологии. – 2000. – № 3. – С. 18–19.
12. Филипчик, И.С. Ошибки и осложнения при использовании фотополимерных пломбировочных материалов и методы их устранения / И.С. Филипчик, О.В. Данилевич, О.О. Жукова // Вестн. стоматологии. – 2008. – № 2. – С. 43–47.
13. Боровский, Е.В. Требования к фотополимеризаторам, исходя из особенностей проведения реставрационных работ с использованием светоотверждаемых композитных материалов / Е.В. Боровский, И.М. Макеева, Е.А. Эстеров // Новое в стоматологии. – 1996. – № 5. – С. 12–20.
14. Иоффе, Е. Светополимеризация композитных материалов / Е. Иоффе // Новое в стоматологии. – 1996. – № 3. – С. 13–15.
15. Иоффе, Е. Проблемы полимеризации светоотверждающихся композитов / Е. Иоффе // Новое в стоматологии. Спец. вып. – 1997. – № 3. – С. 10–12.
16. Boer, W-M. Композитные реставрации: современный уровень техники / W-M. Boer // Новое в стоматологии. – 1999. – № 8. – С. 3-15.
17. Hinoura, K. Influence of argon laser curing on resin bond strength / K. Hinoura, M. Miyazaki, H. Onose // Am. J. Dent. – 1993. – Vol. 6, № 2. – P. 69–71.
18. Aw, T.C. Polymerization shrinkage of restorative resins using laser and visible light curing / T.C. Aw, J.I. Nicholls // J. Clin. Laser Med. Surg. – 1997. – Vol. 15, №3. – P. 137–141.
19. Sakaguchi, R.L. Curing light performance and polymerization of composite restorative materials / R.L. Sakaguchi, W.H. Douglas, M.C. Peters // J. Dent. – 1992. – Vol. 20, № 3. – P. 183–188.
20. Watts, D.C Optimal specimen geometry in bonded-disk shrinkage-strain measurements on light-cured biomaterials / D.C. Watts, A.S. Marouf // Dent. Mater. 2000. – Vol. 16. – P. 447–451.
21. Wear and marginal breakdown of composites with various degrees of cure / J.L. Ferracane [et al.] // J. Dent. Res. – 1997. – Vol. 76, № 8. – P. 1508–1516.
22. Bouillaguet, S. Thermal risk from LED- and high intensity QTH-curing units during polymerization of dental resin / S. Bouillaguet, G. Caillot., J. Forchelet et ah // J. Biomed. Mater. Res. B. Apph Biomater. 2005. - Vol.72, №2. - P.260-267.

Поступила 20.09.2011 г.
Принята в печать 02.12.2011 г.

© КРУПЧЕНКО М.С., КАБАНОВА С.А., 2011

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ЭТИОТРОПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ У ДЕТЕЙ

КРУПЧЕНКО М.С., КАБАНОВА С.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра стоматологии детского возраста и челюстно-лицевой хирургии

Резюме. Цель исследования - изучить структуру, этиологию гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у пациентов до 18 лет и предложить схему этиотропного лечения.

Нами проведён сравнительный анализ структуры, этиологии и основных клинико-лабораторных показателей у пациентов ВОКБ в возрасте до 18 лет с гнойно-воспалительными процессами области головы и шеи, находившихся на стационарном лечении в Витебской областной клинической больнице (ВОКБ) в 1997-2001 и 2008-2010 годах.

В связи с увеличением в последнее время количества детей с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области, атипично протекающих клинических реакций, ростом числа штаммов микроорганизмов, резистентных к применяемым антибиотикам, изучение данной темы является обязательным условием для своевременной диагностики и лечения изучаемых процессов.

Ключевые слова: *гнойно-воспалительные заболевания, челюстно-лицевая область, детский возраст, клинико-лабораторные показатели, спектр микрофлоры, рациональная антибиотикотерапия.*

Abstract. The purpose of this study was to investigate the structure, etiology of pyo-inflammatory diseases of the maxillofacial region in patients under 18 years of age and to suggest etiotropic treatment scheme.

We carried out a comparative analysis of the structure, etiology, and basic clinical and laboratory parameters in patients under 18 years of age who suffered from pyo-inflammatory processes of the head and neck and underwent treatment at the Vitebsk Regional Clinical Hospital (VRCH) in 1997-2001 and 2008-2010.

Due to the increasing number of children with inflammatory diseases of the maxillofacial region, growth of microorganisms strains resistant to antibiotics, atypical clinical reactions occurring in recent years, the study of this problem is a prerequisite for timely diagnosis and treatment of processes under investigation.

Актуальность изучения проблемы воспалительных заболеваний в детской стоматологии определяется нарастанием числа этой группы больных, увеличением тяжести клинического течения, трудностями в их диагностике и лечении [2, 10]. Это обусловлено многими обстоятельствами: объективными трудностями обследования детей, особенно раннего возраста, отсутствием единых методологических подходов, атипичным течением заболеваний. Исходы гнойно-воспалительных заболеваний у детей осложняются тем, что поражение зон роста челюстных костей приводит к тяжелым, трудно устранимым деформациям [2, 10].

В настоящее время стоматологами разработаны четкие рекомендации по профилактике стоматологических заболеваний, предло-

Адрес для корреспонденции: *210027 , г. Витебск, пр-т Победы, д. 5/2, кв. 75. Тел. моб.: +375 (29) 707-31-05 – Крупченко М.С.*

жена система диспансеризации детей от рождения до совершеннолетия с учетом возраста, однако высокая распространенность и интенсивность кариозного поражения зубов приводит к возникновению очагов одонтогенной инфекции в организме ребенка [3, 5]. Инструктивные документы о работе служб дородового патронажа, комнат здорового ребенка в детских поликлиниках, лечебно-профилактической работы в детских дошкольных учреждениях, школах практически не содержат рекомендаций по предупреждению стоматологических заболеваний [8].

За последние годы число детей с воспалительными процессами в челюстно-лицевой области, которым потребовалась госпитализация, значительно увеличилось. Это явилось результатом ослабления внимания к службе детской стоматологии, особенно такого звена, как школьные кабинеты, где резко снизились объём и качество лечебно-профилактической работы. В результате этого у детей вновь появились тяжёлые формы одонтогенной инфекции, требующие комплексного лечения, в том числе значительной по объёму хирургической помощи [4, 12].

Широкое применение антибиотиков привело к изменению видового состава и свойств микробной флоры, а это, в свою очередь, – к снижению эффективности антибиотикотерапии и увеличению частоты гнойных заболеваний. Отсутствие четкого представления о возбудителях гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области и их чувствительности к антибиотикам у пациентов детского возраста может приводить к их нерациональному использованию [1, 7]. При выборе антибактериальных препаратов у детей необходимо учитывать состояние органов и систем макроорганизма, а также возраст ребенка, клиническую форму, особенности течения, стадию заболевания, доступность препарата, его стоимость, возможность возникновения резистентности патогенных штаммов при их применении [11, 13, 14].

Отсутствие масштабных научных исследований в этом направлении обусловливает важность изучения данной проблемы, имеющей не только научную, но и большую практическую значимость для здравоохранения Республики Беларусь.

Цель исследования - изучить структуру, этиологию гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у пациентов до 18 лет и предложить схему этиотропного лечения.

Методы

Проведен ретроспективный анализ 381 истории болезни пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области в возрасте до 18 лет, находившихся на стационарном лечении в Витебской областной клинической больнице в периоды с 1997 по 2001 (212 человек) и с 2008 по 2010 годы (169 человек).

Деление детей по возрасту осуществлялось согласно возрастной периодизации, принятой в 1965 году на 7-й Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии АПН СССР в г. Москва. Учитывая, что среди наблюдаемых нами пациентов не было детей в возрасте от рождения до года, мы выделили следующие возрастные группы:

1. Предошкольный – от 1 года до 3 лет;
2. Дошкольный – 3 - 6 лет;
3. Младший школьный – 7 - 12 лет;
4. Старший школьный – 13 - 17 лет.

Нами проведен анализ и сравнение структуры, этиологии, а также чувствительность микрофлоры к антибиотикам у пациентов за указанные периоды времени.

Спектр микрофлоры изучен у 70 пациентов в возрасте до 18 лет с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области. Для обнаружения различных видов стрептококков использовали 5% кровяной Колумбия-агар; стафилококки выделяли на желточно-солевом агаре с азидом натрия, кишечную группу бактерий - на среде Эндо с генциан-фиолетовым.

Идентификация аэробных, факультативно-анаэробных и микроаэрофильных микроорганизмов проводилась с помощью тест-систем на биохимическом анализаторе *ATB Expression* фирмы «bioMerieux».

Оценку чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам проводили на биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMerieux», методом стандартных бумажных дисков и серийных разведений на плотной питательной среде согласно рекомендациям С.М. Навашина и И.П. Фоминой, а также с помощью тест-систем «АБ-СТАФ», «АБ-ПСЕВ», «АБ-ЭНТЕР» для определения чувствительности стафилококков, псевдомонад и энтеробактерий соответственно [6, 9].

Для сравнительной оценки среднего возраста больных применялся t-критерий Стьюдента (распределение внутри исследуемых групп было нормальным). Результаты выражались в виде среднего арифметического и ошибки средней величины. Различия достоверны при $p < 0,05$. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с применением персонального компьютера и пакетов прикладных статистических программ.

Результаты и обсуждение

В ходе сравнительной оценки среднего возраста больных при различных нозологических формах гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области мы установили достоверное его снижение ($p=0,01$) за период с 1997 по 2001 годы (11,6+4,2 лет) и с 2008 по 2010 годы (10,3+5,1 лет).

Сопоставление данных с 1997 по 2001 годы и с 2008 по 2010 годы о распределении нозологических форм гнойно-воспалительных заболеваний у детей в изучаемые возрастные периоды (табл. 1), показало, что за ранний период времени структура заболеваний у пациентов до 3 лет в равных количествах представлена абсцессами и лимфаденитами челюстно-лицевой области. В 3-6 лет периоститы челюстей составляют основную группу диагнозов (53,9%), меньшую - остеомиелиты (19,2%), абсцессы и лимфадениты (по 11,5%) и фурункулы (3,9%). У детей 7-12 лет также чаще развиваются периоститы челюстей (43%), реже флегмоны (23%), лимфадениты (10,8%), остеомиелиты (9,2%), абсцессы (7,7%) и фурункулы (6,3%). У пациентов 13-17 лет чаще возникают периоститы (38,7% случаев), абсцессы (22,7%), фурункулы (20,2%), флегмоны (10,9%), остеомиелиты (4,2%) и лимфадениты (3,4%).

С 2008 по 2011 годы у пациентов до 3 лет чаще встречаются лимфадениты челюстно-лицевой области (46,6%), реже периоститы челюстей (40%), остеомиелиты и фурункулы (6,7% каждый). В структуре заболеваний у 3-6 летних детей преобладают периоститы (63,2%), в меньшем количестве наблюдаются лимфадениты (26,3%), флегмоны (5,3%), а остеомиелиты и абсцессы (2,6%). У детей 7-12 лет чаще возникают периоститы (в 40,8% случаев), лимфадениты (24,5%), фурункулы (14,5%), флегмоны (8,2%), абсцессы (6%) и остеомиелиты (6%). В самой старшей группе детей воспалительные заболевания челюстно-лицевой области представлены следующим образом: фурункулы (38,8%), периоститы (32,8%), лимфадениты (16,4%), флегмоны (6%), абсцессы (3%) и остеомиелиты (3%) (табл. 1).

Таким образом, в структуре гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у детей от рождения до 6 лет за последние годы произошло увеличение случаев развития периоститов челюстей и лимфаденитов. У пациентов от 7 до 12 лет отмечается рост количества лимфаденитов и фурункулов, при снижении возникновения периоститов, остеомиелитов и флегмон области головы и шеи. В группе пациентов 13-17 лет реже стали встречаться такие диагнозы, как периоститы, абсцессы, флегмоны и остеомиелиты челюстно-лицевой области, в то же время за период с 2001 по 2010 год произошло увеличение количества лимфаденитов данной области.

Были изучены результаты микробиологического исследования 70 пациентов детского возраста с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области, находившихся на стационарном лечении в Витебской областной клинической больнице в период с 1997 по 2001 и с 2008 по 2010 годы.

В результате микробиологического исследования обнаружено 34 штамма представителей рода Staphylococcus (48,57%): 17 штаммов Staphylococcus aureus (50%) и 14

Таблица 1

Сравнение распределения нозологических форм гнойно-воспалительных заболеваний по возрасту в 1997-2001 и 2008-2010 годы

Возраст	1-3 лет		3-6 лет		7-12 лет		13-17 лет		Всего	
Годы	1997-2001	2008-2010	1997-2001	2008-2010	1997-2001	2008-2010	1997-2001	2008-2010	1997-2001	2008-2010
Диагноз	Абсолютное число/%									
Периостит	-	6/40	14/53,9	24/63,2	28/43	20/40,8	46/38,7	22/32,8	88/41,5	72/42,6
Абсцесс	1/50		3/11,5	1/2,6	5/7,7	3/6	27/22,7	2/3	36/17	6/3,6
Флегмона	-	-	-	2/5,3	15/23	4/8,2	13/10,9	4/6	28/13,2	10/4,7
Лимфаденит	1/50	7/46,6	3/11,5	10/26,3	7/10,8	12/24,5	4/3,4	11/16,4	15/7	40/18,9
Остеомиелит	-	1/6,7	5/19,2	1/2,6	6/9,2	3/6	5/4,2	2/3	16/7,5	7/3,3
Фурункул	-	1/6,7	1/3,9	-	4/6,3	7/14,5	24/20,2	26/38,8	29/13,7	34/16
Всего	2/100	15/100	26/100	38/100	65/100	49/100	119/100	67/100	212/100	169/100

штаммов Staphylococcus epidermidis (41,2%), 1 – Staphylococcus capitis (2,9%), 2 – Straphylococcus spp. (5,9%). Стрептококки выделены всего в 10 случаях (29,4%), и представлены Streptococcus pyogenes (10%), 3 - α-hemolyticus streptococcus (30%), 1 -α-hemolyticus streptococcus (10%), 1 - β-hemolyticus streptococcus (10%), 1 – Stapylococcus intermidis (10%), 1 – Aerococcus veridans (10%) и 2 – Streptococcus spp. (20%). В одном случае причиной развития гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области у детей послужил энтерококк – Ps.Putida. Необходимо отметить, что в 25 (35,7%) случаях микрофлора не высевалась.

В период с 1997 по 2001 годы микробную флору гнойно-воспалительных процессов изучаемой области составляли: Staphylococcus aureus (23%), Staphylococcus epidermidis (15%), Straphylococcus spp. (15%), Stapylococcus intermidis (8%), Aerococcus veridans (8%), β-hemolyticus streptococcus (8%), α-hemolyticus streptococcus (8%), Ps.Putida (8%) (рис. 1).

Микробиологическая картина 2008-2010 годов была представлена следующими видами: Staphylococcus aureus (44%), Staphylococcus epidermidis (38%), Straphylococcus spp. (6%), α-hemolyticus streptococcus (9%), Streptococcus pyogenes (3%) (рис. 2).

Таким образом, за период с 2001 по 2010 годы изменился видовой состав микрофлоры у пациентов детского возраста с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области. По-прежнему в микробиологической картине при данных патологиях преобладают представители рода Staphylococcus, однако, возросла их доля в общей микробиологической картине. Это способствует усилению тяжести клинического течения заболеваний, что связанно с большей патогенностью стафилококков по сравнению со стрептококками.

Поскольку в 88% случаев причиной возникновения и развития гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области у пациентов в возрасте до 18 лет по нашим данным являются стафилококки, то назначать ан-

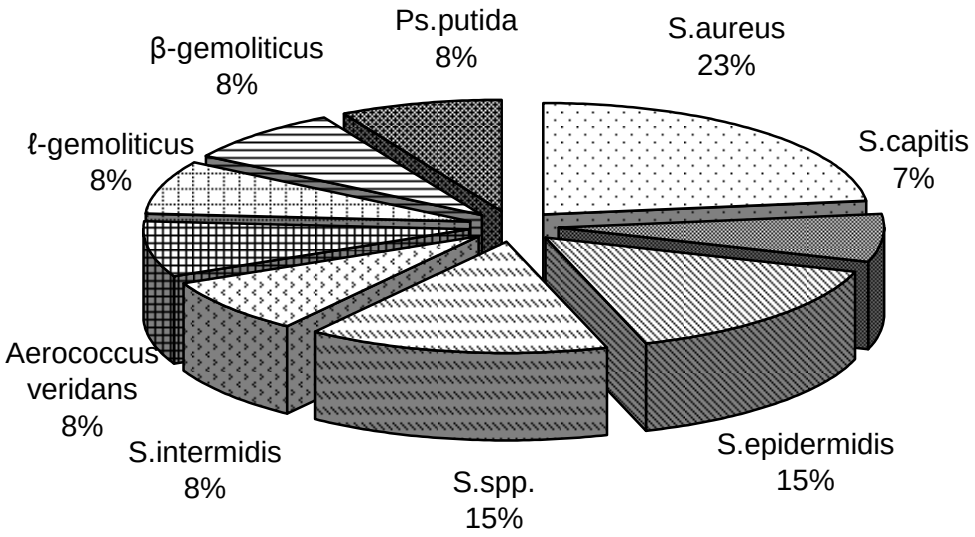


Рис. 1. Спектр микрофлоры при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области у пациентов детского возраста за 1997-2001 гг.

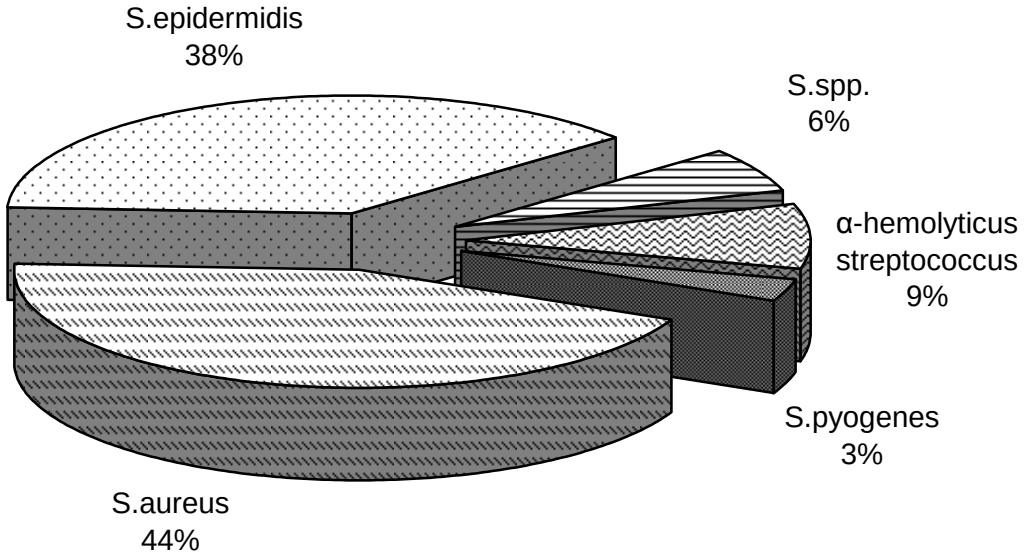


Рис. 2. Спектр микрофлоры при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области у пациентов детского возраста за 2008-2010 гг.

тибактериальные препараты изучаемым группам пациентов, до получения результатов микробиологических анализов, имеет смысл, учитывая силу действия антибиотиков к данному виду микроорганизмов.

В результате изучения чувствительности выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам, выяснилось, что стафилококки высокочувствительны к амикацину (96,15% чувствительных штаммов), доксициклину (96,15%), цефазолину (89,56%), линкомицину (82,77%), оксациллину (73,08%); среднечувствительны к ципрофлоксацину (57,69%), цефотаксиму (45,31%) и низкочувствительны к ванкомицину (23,08%), клиндамицину (19,23%), офлоксацину (19,23%), левофлоксацину (7,69%), цефтриаксону (3,85%), гентамицину (3,85%).

При выборе антибактериального препарата следует руководствоваться не только его

действием на патогенный микроорганизм, необходимо также учитывать влияние антибиотика на организм ребенка, взаимодействие его с другими назначаемыми медикаментозными средствами, экономическую доступность, а также возможные пути введения (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, детям всех возрастов можно назначать амикацин и оксациллин. Цефазолин и линкомицин применяют уже после достижения ребёнком одного месяца жизни, доксициклин – после 8-9 лет жизни.

Изучив возможные пути введения антибактериальных препаратов, для стационарного лечения гнойно-воспалительных процессов у детей рекомендуется применение амикацина, доксициклина, линкомицина, оксациллина, цефазолина (внутримышечный, внутривенный пути введения), для амбулаторного лечения - амикацина, доксициклина, линкомицина, оксациллина (пероральный путь введения), для ступенчатой антибиотикотерапии - амикацина, доксициклина, линкомицина, оксациллина (внутримышечный, внутривенный, пероральный пути введения).

Заключение

В результате проведенных исследований нами получены данные, на основании которых можно сделать следующие выводы:

1. В структуре гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области у детей

Таблица 2

Характеристика антибактериальных препаратов, применяемых при лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у пациентов детского возраста

Антибиотик	Показания применения у детей	Возможность применения	АБ усиливающие действие препарата	АБ несочетаемые с данным препаратом
Амикацин	Возможно	Амбулаторное, стационарное лечение (ступенчатая антибиотикотерапия)	-	Неомицин Канамицин Стрептомицин
Цефазолин	В возрасте до 1 месяца запрещено (высокая продолжительность полувыведения почками)	Стационарное лечение	Пенициллины, стрептомицин, мономицин, канамицин, гентамицин, бактрим	-
Доксициклин	В возрасте до 8-9 лет запрещено (нарушение формирования костно-мышечной системы)	Амбулаторное, стационарное лечение (ступенчатая антибиотикотерапия)	Эритромицин, левофлоксацин, линкомицин, сульфаниламиды, бактрим, фурагин	-
Линкомицин	В возрасте до 1 месяца запрещено (высокая продолжительность полувыведения)	Амбулаторное, стационарное лечение (ступенчатая антибиотикотерапия)	Аминогликозиды	Пенициллины Цефалоспорины Хлорамфеникол Эритромицин
Оксациллин	Возможно	Амбулаторное, стационарное лечение (ступенчатая антибиотикотерапия)	Цефалоспорины, стрептомицин, мономицин, канамицин, гентамицин, бактрим	-

за период с 1997-2001 по 2008-2010 годы произошли изменения, характеризующиеся:

- уменьшением среднего возраста детей, поступающих на лечение в стоматологическое отделение Витебской областной клинической больницы с 1997 по 2010 год (с 12,3+4,14 лет до 10,2+5,2 лет, $p<0,05$);

- увеличением количества случаев развития периоститов у пациентов в возрасте года до 6 лет; у детей от 7 до 12 лет отмечается рост количества лимфаденитов и фурункулов, при снижении возникновения периоститов, остеомиелитов и флегмон области головы и шеи; в группе пациентов 13-17 лет реже стали встречаться периоститы, абсцессы, флегмоны и остеомиелиты челюстно-лицевой области.

2. За период с 2001 по 2010 годы возросла значимость представителей рода Staphylococcus (88%) в составе микрофлоры у пациентов детского возраста с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области.

3. Для стационарного лечения гнойно-воспалительных процессов у детей рекомендуется применение амикацина, доксициклина, линкомицина, оксациллина, цефазолина, для амбулаторного лечения - амикацина, доксициклина, линкомицина, оксациллина, для ступенчатой антибиотикотерапии - амикацина, доксициклина, линкомицина, оксациллина. Препараты амикацин и оксациллин безопасно назначать пациентам в возрасте до 1 месяца, линкомицин и цефазолин – детям после одного месяца жизни, доксициклин – только после достижения ребёнком возраста 9 лет.

Литература

1. Баранова, А.А. Пропедевтика детских болезней / А.А.Баранова.- М.: Медицина, 1998. - 333 с.
2. Иванова, В.В. Инфекционные болезни у детей / В.В. Иванова – М.:МИА, 2002. - 924 с.
3. Калмахелидзе, Р.А. Лимфадениты челюстно-лицевой области у детей / Р.А Калмахелидзе, А.А. Колесов, В.В. Рогинский: сборник научных трудов под общей ред.А.А. Колесова - Москва, 1974. - 116 с.
4. Колесов, А.А. Стоматология детского возраста / А.А. Колесов, 3-е изд. - М.: Медицина, 1985. - 480с.
5. Косинец, А.Н., Окулич В.К., Булавкин В.П. Антибактериальная терапия в гнойной хирургии: Руководство / А.Н. Косинец, В.К. Окулич, В.П. Булавкин. – Витебск: ВГМУ, 2002.– 600 с.
6. Навашин, П.С. Рациональная антибиотикотерапия / П.С. Навашин, И.П. Фомина,– М., 1982.– 496 с.
7. Таточенко, В. К. Антибиотико- и химиотерапия инфекций у детей / В.К. Татотченко,- М., «Остоженка-инвест», 1996. - 112 с.
8. Топольницкий, А.Ю. Атлас по детской хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии / О. З. Топольницкий, А. Ю. Васильев, - Санкт-Петербург: ГЭОТАР-Медиа, 2011 г. - 264 с.
9. Федянин, С. Д. Оценка чувствительности микроорганизмов к антибиотикам с помощью тест-систем «АБ Стаф», «АБ-Псев», «АБ-Энтер» / С.Д. Федянин, В.К. Окулич, - Медицинская панорама: научно-практический журнал для врачей и деловых кругов медицины.– Минск, 2002.– С. 19.
10. Dean, J. Dentistry for the child and adolescent / J. Dean, D. Avery, R. McDonald, - Mosby, 2010. – 768 p.
11. Quintiliani, R. Economic impact of streamlining antibiotic administration / Quintiliani R., Cooper B., Briceland L. - Am. J. Med., 1987. – 394 p.
12. Kaban, L. Pediatric oral and maxillofacial surgery / L. Kaban, M. Troulis, - Saunars, 2004.- 496 p.
13. Nathwani, D. Cost-effectiveness considerations for combination therapies. In: Antibiotic combination therapy - the role of ciprofloxacin / D. Nathwani. - Cambridge Medical Publications, 1997. – 42 p.
14. Ramirez, J. Advances in antibiotic use: switch therapy / J. Ramirez, - Curr. Ther. Res., 1993. - 34 p.

Поступила 30.09.2011 г.
Принята в печать 02.12.2011 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА «МЕКСИБЕЛ» НА РЕПАРАЦИЮ ТКАНЕЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

КАБАНОВА А.А.*, ГОЛУБЦОВ В.В., САМСОНОВА И.В.**, БОГДАН Н.Ю.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра стоматологии детского возраста и челюстно-лицевой хирургии, кафедра патологической анатомии***

Резюме. Цель исследования - экспериментальное изучение влияния антиоксиданта «Мексибел» на репарацию тканей при лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Эксперимент выполнен на 32 кроликах, которым была создана модель подчелюстного абсцесса. Животных разделили на 2 серии: контрольная (n=8), опытная (n=24) – в лечении которых использовался «Мексибел». Исследования осуществляли в динамике на 1, 2, 4, 7 и 11 сутки лечения. Результаты показали, что положительное влияние препарата «Мексибел» проявилось в более раннем (на 7 сутки лечения в опытной серии, по сравнению с 11 сутками контроля) купировании воспалительного процесса и заживлении раны.

Ключевые слова: *антиоксидант, гнойно-воспалительный процесс, репарация тканей.*

Abstract. The aim of this investigation was to study experimentally the influence of «Mexibel» antioxidant on the tissue reparation in the treatment of pyo-inflammatory diseases of the maxillofacial region. The experiment was performed on 32 rabbits which were subject to submaxillary abscess. The animals were divided into two series: the control one (n=8) and the experimental one (n=24) treated with «Mexibel». The experiment was carried out in dynamics on the 1st, 2nd, 4th, 7th and 11th days of treatment. The results demonstrated that the positive influence of «Mexibel» preparation on the inflammatory process arresting and the wound healing was observed in earlier terms (on the 7th day of treatment in the experimental series comparing with the 11th day in the control one).

Одонтогенные воспалительные заболевания челюстно-лицевой области, из которых значительный удельный вес занимают абсцессы и флегмоны, характеризуются широким распространением и наносят весомый социально-экономический ущерб. По данным литературы, число пациентов с острыми гнойно-воспалительными процессами лица и шеи составляет 3-4% от общего числа больных с гнойной инфекцией и 50-70% от количества пациентов, проходивших лечение в отделениях челюстно-лицевой хирургии [1].

Возникновение и развитие острых одонтогенных воспалительных заболеваний в значительной мере зависят от функциональной полноценности антиоксидантной системы организма. Поэтому применение антиоксидантов в качестве как средств лечения, так и

Адрес для корреспонденции: *210009 г. Витебск, ул.Терешковой, д.28, кв. 57. Тел.моб.: +375 (29) 295-33-54, e-mail: arinakabanova@mail.ru – Кабанова А.А.*

препаратов профилактики данной патологии может иметь высокую эффективность. Долгое время роль антиоксидантов в лечебной и профилактической медицине недооценивалась. Это было связано со сложностью их синтеза и первыми отрицательными результатами практического применения. Однако проведение фундаментальных научных исследований дало возможность изучить тончайшие механизмы изменений клеточных структур, происходящих в организме во время оксидативного стресса [3]. В последнее десятилетия проблеме антиоксидантной терапии уделено достаточное внимание учеными всего мира. Антиоксиданты приобретают все большую значимость в повседневной практике врачей как самостоятельные средства, так и в комплексе с другими лекарственными средствами [5].

По определению В.И. Стручкова и соавт. (1975), раны, образовавшиеся после операции по поводу острых гнойных процессов (абсцессов, флегмон), относятся к первичным гнойным ранам и заживление их протекает по законам вторичного натяжения [4]. Раневой процесс является одним из распространенных видов патологии, характеризующийся изменением активности свободнорадикального окисления [2]. Доказано, что в физиологических условиях продукты свободнорадикального окисления участвуют в регуляции скорости пролиферации клеток [9]. Недостаток продукции свободных радикалов в области пораженного участка кожи приводит к микробной инвазии. Избыток усиливает воспалительный процесс, усугубляет метаболические расстройства, приводит к дальнейшему нарушению функций биологических мембран, задержке репаративных процессов, определяемой морфологически [8]. Наблюдается увеличение сроков заживления [6]. Для эффективной коррекции окислительно-восстановительного статуса необходимо постоянно расширять спектр фармакологических средств, изменяющих интенсивность процессов свободнорадикального окисления при репарации тканей. Использование при комплексном лечении ран и ожогов антиоксидантов (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, витамин Е, аскорбат, ингибитор ксантиоксидазы) способствовало ускорению заживления ран. По данным M. Tissot (1990), применение лекарственного препарата «Тетрахлордекакислород» существенно ингибирует миграцию палочкоядерных лейкоцитов и уменьшает их количество в раневом экссудате [7]. Убедительные данные о целесообразности использования антиоксидантов при лечении ран получены при изучении ранозаживляющих свойств супероксиддисмутаза и аллопуринола. При использовании данных препаратов создаются оптимальные условия для заживления травматических повреждений мягких тканей. В опытах на животных G.S. Weinstein (1989) установил, что при введении антиоксиданта «Десферал» заживление ран у морских свинок проходит в два раза эффективнее по отношению к контролю [10]. У пациентов с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области, в комплексную терапию которых был включен антиоксидант «Рексод», регенераторные способности тканей гнойной раны были выше по сравнению с больными, получающими стандартный комплекс лечения, а именно, появление грануляций и краевой эпителизации раны наблюдалось в 1,5 раза быстрее [2]. Однако в литературе не выявлено результатов исследования процессов репарации тканей при использовании в комплексном лечении гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области препарата «Мексибел», обладающего антиоксидантным, антигипоксическим, липидрегулирующим и мембранопротекторным действием.

Цель исследования - экспериментальное изучение влияния антиоксиданта «Мексибел» на репарацию тканей при лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области.

Методы

В эксперимент были включены 32 кролика породы Шиншилла массой 3000-3500 г, обоего пола. Все животные находились на стандартном рационе питания в виварии УО «Витебский государственный медицинский университет». Перед началом проведения эксперимента животные выдерживались в выделенном боксе в течение одной недели для

адаптации к новым условиям. Перед проведением эксперимента все животные взвешивались, тщательно осматривались на наличие видимой патологии и признаков болезней. Особи с выявленной патологией выбраковывались и не включались в эксперимент.

Все животные были разделены на 2 серии: контрольная серия с подчелюстным абсцессом (n=8), опытная серия кроликов с подчелюстным абсцессом, в лечении которых был использован препарат «Мексибел» (n=24). Препарат «Мексибел» вводился внутримышечно. В качестве модели гнойно-воспалительного заболевания использовался подчелюстной абсцесс кролика, получение которого было отработано на 10 животных. Моделирование гнойной раны, последующее лечение её, содержание животных, выведение их из эксперимента и забор материала проходили в выделенном отдельном боксе с соблюдением всех правил асептики и антисептики.

Подчелюстной абсцесс у кроликов формировался через неделю и имел классические признаки воспаления. В подчелюстной области определялся ограниченный инфильтрат, в центре которого имелась флюктуация. Кроме того, выявлялась местная гипертермия очага воспаления, животные остро реагировали на пальпацию подчелюстной области, отказывались от приема пищи, имели учащенное дыхание. У всех животных определялись одинаковые по форме, площади и расположению подчелюстные абсцессы, что являлось важным для дальнейшего их сравнения и последующего анализа. Использованная нами модель по клиническому течению приближалась к одонтогенному абсцессу.

Всем животным на 7 сутки после заражения проводилась первичная хирургическая обработка (ПХО) гнойного очага под инфильтрационной анестезией 1 мл 0,25% раствора новокаина. Ежедневно до исчезновения признаков местного воспаления проводили перевязки с обработкой раны антисептиками и сменой резиновых дренажей. Животных с подчелюстным абсцессом по завершении срока наблюдения выводили из эксперимента введением летальной дозы нембутала.

Исследования проводили в динамике. На 1, 2, 4, 7 и 11 сутки лечения определяли длину гнойной раны, наличие гнойного раневого экссудата и эпителизацию краёв раны. Забор материала для гистологического исследования осуществляли с края раны с подлежащими мягкими тканями на 7 и 11 сутки лечения. Препараты изготавливали стандартным способом и окрашивали гематоксилином и эозином, изучали под микроскопом при увеличении х200 и х400. При морфологическом исследовании учитывали характер воспалительного инфильтрата, степень инфильтрации, наличие или отсутствие эпителизации в области раневого дефекта.

Полученные результаты обрабатывались с помощью компьютерных программ «Statistica 6.0» и «Excel». Перед применением методов описательной статистики определяли тип распределения количественных признаков с использованием критерия Шапиро-Уилка и равенство дисперсий с помощью критерия Левена. Для признаков с нормальным распределением рассчитывали среднюю арифметическую (M) и стандартное отклонение (δ). При распределении признака, отличном от нормального, вычисляли медиану (Me), нижний 25-й (LQ) и верхний 75-й квартили (UQ). Оценку статистической значимости различий проводили с учетом распределения признака при помощи Т-критерия Стьюдента (t) и критерия Манна-Уитни (U). Критический уровень значимости определяли как 0,05.

Результаты и обсуждение

Характеристики гнойной раны у животных опытной и контрольной серий в начале лечения не отличались друг от друга. Динамика исследуемых клинических показателей у сравниваемых серий была различной.

Длина раны в контрольной и опытной сериях после проведения ПХО гнойного очага составила 2 см. На 2-е сутки лечения длина раны у экспериментальных животных обеих исследуемых серий равнялась 1,8 (1,8;1,8) см. На 4-е сутки лечения в серии животных, получающих «Мексибел», длина гнойной раны составила 1,5 (1,4;1,5) см и была достоверно меньше, чем в кон-

трольной серии животных – 1,55 (1,5;1,6) см, p=0,008, p<0,01. На 7-е сутки лечения длина раны в опытной серии животных была также меньше, чем в серии контроля, соответственно 0,9 (0,8;1) см и 1,3 (1,1;1,3) см, p=0,0001, p<0,01. Аналогичная картина наблюдалась и на 11-е сутки: 0 (0;0,1) см в опытной серии и 0,4 (0,3;0,5) см в контрольной, p=0,000009, p<0,001 (табл. 1).

На 1-е и 2-е сутки лечения в обеих сериях животных эпителизация раны клинически не определялась. На 4-е сутки лечения в опытной серии у 33% (8) кроликов отмечались первые признаки эпителизации, в то же время в серии животных, не получающих «Мексибел», подобных изменений выявлено не было. На 7-е сутки лечения у 12,5% (1) кроликов контрольной серии и у

Таблица 1

Линейные размеры гнойной раны у кроликов в динамике лечения

Сутки	Длина раны, см		p
	Опыт	Контроль	
1	2 (2;2)	2 (2;2)	>0,05
2	1,8 (1,8;1,8)	1,8 (1,8;1,8)	>0,05
4	1,5 (1,4;1,5)	1,55 (1,5;1,6)	0,01, <0,05
7	0,9 (0,8;1)	1,3 (1,1;1,3)	0,0002, <0,001
11	0 (0;0,15)	0,4 (0,3;0,5)	0,0001, <0,001

Таким образом, сокращение размеров гнойной раны в течение лечения у кроликов, получающих антиоксидант «Мексибел», происходило быстрее, чем у животных, не получающих препарат.

Выделение гнойного экссудата из раны в 1-е и 2-е сутки наблюдался у всех животных опытной и контрольной серий, то есть в 100% наблюдений. На 4-е сутки лечения в опытной серии у 15 особей (62,5%) имело место гнойное отделяемое из раны, в то же время в контрольной серии гнойный экссудат выделялся у 7 животных (87,5%). Через неделю у 10 особей (41%) опытной серии и 6 (75%) серии контроля наблюдалось гнойное раневое отделяемое. В конце лечения на 11-е сутки только у 2 животных (9%), получающих «Мексибел», и у 4 особей (57%) контрольной серии наблюдалось выделение гнойного экссудата. Следовательно, очищение раны в подчелюстной области кроликов от гнойно-некротических масс наступало раньше у животных опытной серии по сравнению с серии контроля. Уже на 4-е сутки лечения у кроликов, в лечении которых использовался «Мексибел», количество гнойного раневого отделяемого было ниже, чем у животных, не получающих данный препарат. 62,5% (15) кроликов опытной серии имелись признаки эпителизации краев раны. На 11-е сутки лечения в опытной серии эпителизация была отмечена в 85% (18) наблюдений, тогда как в контроле данный показатель составил 28% (2).

При морфологическом исследовании на седьмые сутки лечения в контрольной серии животных отмечались изъязвления кожи, ярко выраженная воспалительная инфильтрация с преобладанием сегментоядерных нейтрофилов, участки гнойного расплавления, очаговое образование грануляционной ткани. Все это определяло отсутствие тенденции к заживлению.

В то же время в серии кроликов, получающих «Мексибел», на 7-е сутки лечения констатировалась умеренно выраженная воспалительная инфильтрация с преобладанием сегментоядерных нейтрофилов, встречались единичные мелкие участки гнойного расплавления мягких тканей, в коже сохранялись участки изъязвления. В глубине тканей определялись очаги склерозирования.

На 11-е сутки наблюдения в гистологических препаратах контрольной серии животных сохранялась выраженная воспалительная инфильтрация с наличием участков гнойного расплавления мягких тканей. Вместе с тем грануляционная ткань была развита в большей

степени, в глубине мягких тканей появлялись очаги склероза. В составе воспалительного инфильтрата, помимо нейтрофилов, определялись лимфоциты и гистиоциты, что указывало на хронизацию воспалительного процесса. В коже сохранялись зоны изъязвления.

При использовании препарата «Мексибел» в гистологических препаратах опытной серии на 11-е сутки в мягких тканях наблюдалась скудная мелкоочаговая преимущественно лимфогистиоцитарная воспалительная инфильтрация с примесью светлых «пенистых» макрофагов. Изъязвления кожи отсутствовали, в дерме определялся сетчатый склероз. Все это свидетельствовало о заживлении раны.

Таким образом, выполненное исследование показало, что при использовании антиоксиданта «Мексибел» у экспериментальных животных уже на 4 день лечения гнойная рана значительно уменьшалась в размерах, появлялись первые признаки краевой эпителизации и очищения раны от гнойного экссудата. При последующих сроках наблюдения различия в клинических характеристиках гнойных ран двух сравниваемых серий кроликов становились еще более выраженными и достигали максимальных характеристик к концу лечения. При завершении эксперимента в опытной серии животных рана заживала, только в единичных наблюдениях определялось гнойное раневое отделяемое. В то же время в контрольной серии у большинства животных отсутствовала эпителизация краев раны и имело место выделение гнойного экссудата.

Клинические данные коррелировали с результатами морфологического исследования, которые указывали на начало купирования воспалительного процесса уже на 7-е сутки лечения препаратом «Мексибел». Морфологическая картина раны на 11-е сутки лечения контрольной серии была близка картине 7-ых суток лечения опытной серии животных, что свидетельствовало об ускорении очищения раны и обеспечения антиоксидантом «Мексибел» наиболее благоприятных и оптимальных условий для регенераторных процессов в тканях. На 11-е сутки лечения при использовании «Мексибел» морфологические показатели воспалительного процесса были гораздо менее выражены, чем в серии животных, где исследуемый препарат не применялся.

Заключение

В результате проведенного экспериментального исследования можно заключить, что использование препарата «Мексибел» способствует более быстрому очищению гнойной раны, сокращению ее размеров и более раннему появлению признаков эпителизации.

Литература

1. Бажанов, Н.Н. Состояние и перспективы профилактики и лечения гнойных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Н.Н. Бажанов, В.А. Козлов, Т.Г. Робустова // Стоматология. – 1997. – № 2. – С. 15-19.
2. Воробьева, Т.Л. Клиническая оценка эффективности применения рексода при лечении больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области / Т.Л. Воробьева, Т.В. Гайворонская // Кубан. науч. мед. вестн. – 2008. – № 5 (104). – С. 49-53.
3. Зенков, Н.К. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньшикова. – М.: Наука, 2001. – 345 с.
4. Стручков, В.И. Гнойная рана / В.И. Стручков, А.В. Григорян, В.К. Гостищев. – М.: Медицина, 1975. – 311 с.
5. Терехина, Н.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная система / Н.А. Терехина, Ю.А. Петрович. – Пермь, 2005. – 69 с.
6. Хамитова, З.А. Применение перевязочного материала «Полидерм» в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей : автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.27, 14.00.25 / З.А. Хамитова. – Уфа, 2007. – 22 с.
7. Anti-inflammatory properties of a novel wound healing and immunomodulating agent, tetrachlorodecaoxygen complex (TCDO) / M. Tissot [et al.] // Agent and Action. – 1990. – Vol. 31. – № 3-4. – P. 368-374.
8. Effect of the hydroxyl radical on fibroblast-mediated collagen remodelling in vitro / S. Arisawa [et al.] // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 1996. – Vol. 23, № 3. – P. 222-228.
9. Owens, M.W. Cyto Kines increase proliferation of human intestinal smooth muscle cells: possible role in inflamation inolucel stricture formation / M.W.Owens, M.B.Grisham // Inflammation. – 1993. – № 17 (4). – P. 481-487.
10. Weinstein, G.S. Deferoxamine decreases necrosis in dorsally based pig skin flaps / G.S. Weinstein, M.D. Moves, M.Y. McCormack // Otolaryngol Head Neck Surg. – 1989. – Vol. 101, №5. – P. 559-561.

Поступила 21.11.2011 г.
Принята в печать 02.12.2011 г.

© КОВАЛЕВА М.В., 2011

КАРДИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ПРИ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

КОВАЛЕВА М.В.

Государственное учреждение «Научно-производственный центр «Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси», г.Минск

Резюме. В данной работе исследовалось действие генерических лекарственных средств – лизиноприла, каптоприла и их комбинирование с троксерутином на морфологические, гемодинамические, биохимические показатели в условиях генетически обусловленной артериальной гипертензии (АГ) у крыс. Лизиноприл проявлял кардиопротекторные свойства в низкой концентрации и при комбинировании с троксерутином. Отмечали снижение массы тела, сердца, среднего артериального давления (срАД), уровней лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и лактатдегидрогеназы сердечной мышцы (ЛДГ1). Каптоприл в свою очередь характеризовался большей безопасностью по сравнению с лизиноприлом, однако кардиопротекторное действие оказывал только в высокой дозе. Наблюдали снижение массы сердца, срАД, уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), ЛДГ, ЛДГ-1. Отсюда можно сделать вывод о целесообразности использования разных доз лизиноприла, каптоприла и комбинирование их с троксерутином для предотвращения развития патологического ремоделирования сердца.

Ключевые слова: *артериальная гипертензия, ингибиторы АПФ, кардиопротекторное действие.*

Abstract. The effects of lisinopril, captopril and their combination with troxerutin on morphological, hemodynamic, biochemical markers in the rats with genetically conditioned arterial hypertension during 16 weeks of the usage were studied. The administration of low dose of lisinopril and its combination with troxerutin decreased body, heart mass, blood pressure, lactate dehydrogenase (LDH) and myocardium lactate dehydrogenase (LDH-1) levels. Captopril in its turn possessed greater safety compared with lisinopril. On the other hand only high dose of captopril protected the heart by lowering heart mass, mean arterial blood pressure, alanine aminotransferase (ALT) and LDH, LDH-1 levels. Thus it is possible to conclude that different doses of lisinopril, captopril and their combination with troxerutin possess cardioprotective effects.

Известно, что чувствительность организма к развитию АГ зависит от генетических факторов. Длительное существование АГ характеризуется формированием ремоделирования сердца, под которым понимают прогрессирующее увеличение массы миокарда, дилатацию полостей и поражение коронарных артерий [1]. Патологическая активация компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является одним из гуморальных факторов, лежащих в основе ремоделирования. Компоненты циркулирующей и тканевой РААС действуют на ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) и увеличивают концентрацию ангиотензина II, который помимо влияния на давление, на клеточном уровне, вызывает пролиферацию фибробластов и формирование миокардиального

Адрес для корреспонденции: *220141, г. Минск, ул.Академика В.Ф. Купревича, 2. Тел. моб.: +375 (29) 115-37-82, e-mail: vengeria@tut.by – Ковалева М.В.*

фиброза [2]. При развитии фиброза ухудшается диффузия кислорода и развивается гипоксия клеток сердца. На биохимическом уровне происходит нарушение энергетического обеспечения клетки, что приводит к изменению активности ферментов и, как следствие, формируются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [3].

Несмотря на терапию антигипертензивными средствами, гибель от ССЗ остается высокой в силу сложного и многофакторного механизма развития. На сегодняшний день существует целый ряд антигипертензивных средств для лечения АГ, среди которых широко распространены ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Действие данных препаратов направлено на подавление активности АПФ и, как следствие, снижение АД. Среди иАПФ лизиноприл и каптоприл занимают одно из лидирующих мест по применению в Республике Беларусь [4]. В ходе длительного использования данных лекарственных средств в медицинской практике хорошо изучено их антигипертензивное действие. Однако остается открытым вопрос об кардиопротекторной эффективности каптоприла и лизиноприла при генетически обусловленной АГ. По мнению одних авторов, данные лекарственные средства не снижают смертность при ССЗ [5, 6]. Однако, по данным других авторов, эффективность лечения каптоприлом и лизиноприлом не вызывает сомнений [7, 8].

При АГ ремоделирование развивается не только в сердце, но и в сосудах [9]. Поэтому изучение безопасности использования комбинирования антигипертензивных средств с ангиопротекторами также является актуальной и до конца не изученной проблемой.

Целью нашего исследования явилось изучение кардиопротекторного действия каптоприла, лизиноприла отдельно и в комбинации с троксерутином в условиях генетически детерминируемой АГ с оценкой показателей гемодинамики, морфологических признаков сердца и ферментов энергетического обмена. Для моделирования генетически детерминируемой АГ нами были выбраны спонтанно-гипертензивные крысы линии SHR (SHR).

Методы

В опыте использовались крысы-самцы линии SHR. Животные были разделены на 7 групп: 1-я - лизиноприл в дозе 0,5 мг/кг; 2-я - лизиноприл 0,5 мг/кг и троксерутин 9 мг/кг; 3-я - лизиноприл в дозе 8 мг/кг; 4-я - каптоприл в дозе 2,5 мг/кг; 5-я - каптоприл 2,5 мг/кг и троксерутин 9 мг/кг, 6-я - каптоприл в дозе 15 мг/кг; 7-я - контроль. Каждая группа состояла из 8 животных. Исследуемые препараты вводили с питьевой водой животным натощак, начиная с возраста 6 недель. Крысы контрольной группы получали питьевую воду. Эксперимент проводили на протяжении 16 недель.

Антигипертензивное действие в генетически индуцированной гипертензивной модели животных оценивали через 8 недель после начала приема лекарственного средства, путем регистрации таких гемодинамических показателей, как АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) неинвазивным методом на многоканальном комплексе NIMP-8 (Columbus Instruments).

Методами оценки органопротекторного действия лизиноприла, каптоприла и их комбинирование с троксирутином были измерение таких морфологических признаков, как вес тела, сердца, почек и плотности сердца, почек. Также проводили контроль активности ферментов энергетического обмена в сыворотке крови: аспартатаминотрансферазы (АСТ), АЛТ, креатиновой киназы (КФК), креатиновой киназы сердечной мышцы (КФК-МБ), ЛДГ, ЛДГ-1. Плазму получали при центрифугировании сыворотки крови животных. Для оценки биохимических показателей использовали наборы Liquick Cor, Cormay. Активность ферментов измеряли на биохимическом анализаторе (Hitachi 902 ISE Hitachi Science Systems Ltd, Roche diagnostics Gmth). Декапитацию крыс и забор биологического материала проводили после 16 недель введения препаратов.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета анализа данных Excel и Statistica 8.0 непараметрическими методами с использованием критериев Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни. Результаты представлены

как среднее арифметическое значение плюс/минус стандартная ошибка среднего для выборки.

Результаты и обсуждение

Результаты оценки срАД и ЧСС у крыс при действии лизиноприла, каптоприла и их комбинирование с троксерутином представлены в таблице 1.

Проведенное исследование выявило антигипертензивное действие лизиноприла во всех дозах и при комбинировании с троксерутином. У животных под действием лекарственного средства наблюдалось статистически значимое снижение срАД по сравнению с контрольной группой. Однако лизиноприл в дозе 0,5 мг/кг и при комбинировании с троксерутином, в отличие от дозы 8 мг/кг, не оказывал достоверного влияния на ЧСС по сравнению с контрольной группой. В то же время, действие лизиноприла в дозе 8 мг/кг вызывало наибольшее статистически значимое снижение срАД и ЧСС, по сравнению с контрольной и исследуемыми группами. По литературным данным, АГ в хронической форме вызывает повреждение ряда органов [10].

Каптоприл также оказывал положительное влияние на гемодинамические показатели. В ходе исследования наблюдалось статистически значимое снижение срАД во всех исследуемых группах по сравнению с контрольной группой. Кроме того лекарственное средство в дозе 2,5 мг/кг при комбинировании с троксерутином вызывало более выраженный эффект снижения срАД по сравнению с использованием каптоприла в дозе 15 мг/кг. Профилактика каптоприлом во всех исследуемых дозах не вызывала достоверного влияния на ЧСС. По литературным данным, ЧСС не имеет клинического значения при развитии сердечно-сосудистой патологии [11].

Результаты исследования действия лизиноприла, каптоприла и их комбинирование с троксерутином на морфологические характеристики животных представлены в таблицах 2, 3.

В ходе исследования к концу 16 недели у крыс, получавших лизиноприл и его комбинацию с троксерутином, отмечалось изменение массы тела, сердца и плотности сердца, почек, что проявилось в статистически значимых изменениях исследуемых показателей. Лекарственное средство в дозе 8 мг/кг и в дозе

Таблица 1

Оценка среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений у крыс при действии лизиноприла, каптоприла и их комбинирование с троксерутином

№ группы	срАД	ЧСС
Лизиноприл		
Группа 1	111,2±3,1*,**	415,6±13,9**
Группа 2	107,6±3,4*,**	429,0±17,5**
Группа 3	87,3±7,3*	339,7±18,3*
Каптоприл		
Группа 4	130,1±5,2*	388,4±6,6**
Группа 5	116,4±5,9*,**	397,9±14,1
Группа 6	133,6±2,4*	430,6±15,3
Группа 7	148,2±4,6	422,4±16,7

Примечание: * - P<0,05 по сравнению с контрольной группой, критерий Манна-Уитни. ** - P<0,05 по сравнению с группой, получающей лекарственное средство в максимальной дозе, критерий Манна-Уитни. Группа 1 - лизиноприл в дозе 0,5 мг/кг; группа 2 - лизиноприл 0,5 мг/кг + троксерутин 9 мг/кг, группа 3 - лизиноприл в дозе 8 мг/кг; группа 4 - каптоприл в дозе 2,5 мг/кг; группа 5 - каптоприл 2,5 мг/кг + троксерутин 9 мг/кг, группа 6 - каптоприл в дозе 15 мг/кг; группа 7 - интактный контроль.

Таблица 2

Оценка морфологических признаков крыс при действии лизиноприла, каптоприла и их комбинирование с троксерутином

№ группы	Масса тела, г	Масса сердца, г	Плотность сердца, г/мл	Масса почек, г	Плотность почек, г/мл
Лизиноприл					
Группа 1	261,9±3,5*,**	1,076±0,03*,**	1,006±0,09	2,37±0,10	0,963±0,03
Группа 2	253,1±5,7*,**	1,041±0,03*,**	1,083±0,03**	2,41±0,08	0,992±0,02*
Группа 3	211,4±5,8*	0,866±0,03*	0,854±0,08*	2,33±0,10	0,910 ±0,02*
Каптоприл					
Группа 4	271,9±6,5	1,211±0,03	1,200±0,07	2,47±0,13	1,084±0,02***
Группа 5	280,0±5,4	1,191±0,03	1,188±0,08	2,44±0,12	1,018±0,05**
Группа 6	272,5±5,0	1,138±0,02*	1,148±0,04	2,44±0,08	1,089±0,03
Группа 7	291,4±7,8	1,243±0,05	1,066±0,04	2,59±0,17	1,049±0,02

Примечание: * - P<0,05 по сравнению с контрольной группой, критерий Манна-Уитни. ** - P<0,05 по сравнению с группой, получающей лекарственное средство в максимальной дозе, критерий Манна-Уитни. *** - P<0,05 по сравнению с группой, получающей комбинацию лекарственных средств, критерий Манна-Уитни. Группа 1 - лизиноприл в дозе 0,5 мг/кг; группа 2 - лизиноприл 0,5 мг/кг + троксерутин 9 мг/кг, группа 3 - лизиноприл в дозе 8 мг/кг; группа 4 - каптоприл в дозе 2,5 мг/кг; группа 5 - каптоприл 2,5 мг/кг + троксерутин 9 мг/кг, группа 6 - каптоприл в дозе 15 мг/кг; группа 7 - интактный контроль.

Таблица 3

Оценка относительных коэффициентов масс сердца и почек крыс при действии лизиноприла, каптоприла и их комбинирование с троксерутином

№ группы	ОКМ сердца	ОКМ почек
Лизиноприл		
Группа 1	4,11±0,10	9,02±0,35
Группа 2	4,11±0,07	9,52±0,31
Группа 3	4,10±0,15	11,01±0,31*
Каптоприл		
Группа 4	4,46±0,07	9,09±0,36
Группа 5	4,26±0,06	8,70±0,31
Группа 6	4,19±0,15	8,97±0,28
Группа 7	4,26±0,09	8,87±0,43

Примечание: * - P<0,05 по сравнению с контрольной группой, критерий Манна-Уитни. Группа 1 - лизиноприл в дозе 0,5 мг/кг; группа 2 - лизиноприл 0,5 мг/кг + троксерутин 9 мг/кг, группа 3 - лизиноприл в дозе 8 мг/кг; группа 4 - каптоприл в дозе 2,5 мг/кг; группа 5 - каптоприл 2,5 мг/кг + троксерутин 9 мг/кг, группа 6 - каптоприл в дозе 15 мг/кг; группа 7 - интактный контроль.

0,5 мг/кг при комбинировании с троксерутином статистически значимо снижало плотность почек при неизменной массе по сравнению с контрольной группой. Введение лизиноприла в дозе 0,5 мг/кг и комбинирование с троксерутином не вызывало клинически выраженной картины интоксикации при достоверном снижении массы тела и сердца. С другой стороны, лекарственное средство в дозе 8 мг/кг вызывало статистически значи-

мое наибольшее снижение массы тела, сердца и плотности сердца, почек по сравнению с исследуемыми группами. Избыточная масса тела является фактором риска развития инфаркта миокарда [12]. Относительный коэффициент массы (ОКМ) почек был достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). По литературным данным, лизиноприл нормализует структуру артериол и может вызвать рост клеток почек [13]. Также в ходе эксперимента в данной группе наблюдались признаки токсического поражения и были отмечены смертельные случаи. Результаты исследования морфологических признаков указывают на изменения, происходящие во внутренних органах и целом организме в группах, получающих лизиноприл.

Каптоприл в дозе 2,5 мг/кг и при комбинировании с троксерутином не вызывал изменение массы тела, сердца, почек и плотности сердца, почек по сравнению с контрольной группой. Исследование не выявило статистически значимых изменений исследуемых показателей. Лекарственное средство в дозе 15 мг/кг достоверно снижало массу сердца по сравнению с контрольной группой. Несмотря на отсутствие достоверных отличий, была установлена отчетливая тенденция к снижению массы тела при введении каптоприла во всех дозах и комбинировании с троксерутином по сравнению с контрольной группой. Также наблюдалась тенденция к снижению массы сердца на фоне роста плотности сердца, что также может свидетельствовать о влиянии каптоприла на процессы ремоделирования в сердце.

Таким образом, анализ полученных данных позволяет сделать заключение о том, что выраженное антигипертензивное действие лизиноприла, особенно в высокой дозе, связано не только с ингибированием АПФ, но и с токсическим действием лекарственного средства, что является неблагоприятным прогнозом при развитии ССЗ. В свою очередь использование троксерутина не оказывало влияния на антигипертензивный эффект лизиноприла и на изменение морфологических признаков.

Каптоприл в свою очередь при выраженном антигипертензивном эффекте не вызывал поражение органов и характеризовался более безопасным действием по сравнению с лизиноприлом. Кроме того, комбинирование каптоприла в дозе 2,5 мг/кг с троксерутином позволило добиться более выраженного гипотензивного эффекта по сравнению с использованием каптоприла в дозе 15 мг/кг.

Результаты определения биохимических показателей в сыворотке крови крыс при использовании лизиноприла, каптоприла и их комбинирование с троксерутином представлены в таблицах 4, 5.

Введение лекарственных средсив в течение 16 недель влияет на процессы, происходящие в сердце, что проявилось в статистически значимых изменениях уровней исследованных маркеров.

Все исследованные биохимические показатели отражают функциональное состояние миокарда, концентрации которых повышаются в плазме крови при цитолизе клеток сердца [14]. Поэтому оценка данных показателей позволяет выявить эффективность кардиопротекторного действия антигипертензивных лекарственных средств при лечении АГ. АСТ и АЛТ являются поставщиками субстратов для энергетического обмена, высокие уровни, которых определены в сердечной мышце. В норме концентрации данных ферментов в плазме крови невелики. КФК и КФК-МБ отвечают за энергетическое обеспечение клеток сердца и регулируют содержание глюкозы в плазме крови. ЛДГ и ЛДГ-1- это ферменты аноэробного метаболического пути, также обеспечивают интеграцию липидного и углеводного обмена. При повреждении клеток сердца происходит выход данных ферментов и уровни этих биохимических маркеров в крови возрастают.

Результаты исследования показали, что применение лизиноприла в исследуемых дозах и комбинировании с троксерутином не влияет на АСТ и АЛТ, КФК и КФК-МБ так как не наблюдалось достоверного изменения уровней исследуемых ферментов по сравнению с контролем. Однако было установлено статистически значимое снижение уровней ЛДГ и ЛДГ1, что является благоприятным фактором в процессах ремоделирования мио-

Таблица 4

Оценка биохимических показателей у крыс при действии лизиноприла, каптоприла и их комбинирование с троксерутином

№ группы	ЛДГ	ЛДГ-1
Лизиноприл		
Группа 1	1794,4±128,7*	676,7±50,8*
Группа 2	1913,5±109,5*,**	730,3±41,6*,**
Группа 3	1550,9±83,8*	586,7±30,1*
Каптоприл		
Группа 4	2321,0±124,9	884,7±62,9
Группа 5	2449,1±99,4**	941,1±54,4**
Группа 6	2111,8±120,7*	798,6±55,5*
Группа 7	2438,2±107,4	945,3±55,7

Примечание: * - P<0,05 по сравнению с контрольной группой, критерий Манна-Уитни. **- P<0,05 по сравнению с группой, получающей лекарственное средство в максимальной дозе, критерий Манна-Уитни. ***- P<0,05 по сравнению с группой, получающей комбинацию лекарственных средств, критерий Манна-Уитни. Группа 1 - лизиноприл в дозе 0,5 мг/кг; группа 2 - лизиноприл 0,5 мг/кг + троксерутин 9 мг/кг, группа 3 - лизиноприл в дозе 8 мг/кг; группа 4 - каптоприл в дозе 2,5 мг/кг; группа 5 - каптоприл 2,5 мг/кг + троксерутин 9 мг/кг, группа 6 - каптоприл в дозе 15 мг/кг; группа 7 - интактный контроль. ЛДГ - лактатдегидрогеназы, ЛДГ-1 - лактатдегидрогеназы сердечной мышцы.

Таблица 5

Оценка биохимических показателей у крыс при действии лизиноприла, каптоприла и их комбинирование с троксерутином

№ группы	АСТ	АЛТ	КФК	КФК-МБ
Лизиноприл				
Группа 1	279,9±17,7	90,1±5,2	5772,4±864,3	2132,9±308,5
Группа 2	290,4±16,1	96,3±1,9**	5956,8±988,0	2006,5±305,8
Группа 3	284,34±19,2	77,5±8,4	7480,6±759,2	2486,4±243,6
Каптоприл				
Группа 4	307,7±25,5	90,6±3,5**	5993,1±480,1***	2213,9±215,1***
Группа 5	352,2±24,6	89,4±4,5**	7717,1±516,4	2702,7±154,5
Группа 6	298,8±16,1	71,9±3,1*	6809,6±664,1	2415,8±209,3
Группа 7	327,9±25,3	90,6±4,8	6668,5±857,2	2401,9±260,8

Примечание: * - P<0,05 по сравнению с контрольной группой, критерий Манна-Уитни. **- P<0,05 по сравнению с группой, получающей лекарственное средство в максимальной дозе, критерий Манна-Уитни. *** - P<0,05 по сравнению с группой, получающей комбинацию лекарственных средств, критерий Манна-Уитни. Группа 1 - лизиноприл в дозе 0,5 мг/кг; группа 2 - лизиноприл 0,5 мг/кг + троксерутин 9 мг/кг, группа 3 - лизиноприл в дозе 8 мг/кг; группа 4 - каптоприл в дозе 2,5 мг/кг; группа 5 - каптоприл 2,5 мг/кг + троксерутин 9 мг/кг, группа 6 - каптоприл в дозе 15 мг/кг; группа 7 - интактный контроль. АСТ - аспартатаминотрансферазы, АЛТ - аланинаминотрансферазы, КФК - креатиновой киназы, КФК-МБ - креатиновой киназы сердечной мышцы.

карда, поскольку указывает на нормальное обеспечение клеток кислородом и работу аэробного метаболического пути. В то же время, как описано в литературных данных, при гипоксии запускаются дополнительные анаэробные метаболические пути и концентрация ЛДГ и ЛДГ1 в плазме возрастает [14]. С другой стороны, в группе получающей лизино-

прил в дозе 8 мг/мл, наблюдалась четкая тенденция к возрастанию уровней КФК и КФК-МБ по сравнению с исследуемыми и контрольной группами, что свидетельствует о возрастании энергетической потребности клеток сердца и может быть результатом цитотоксического действия.

Каптоприл в дозе 2,5 мг/кг и при комбинировании с троксерутином не влияет на уровни АСТ и АЛТ, КФК и КФК-МБ, ЛДГ и ЛДГ-1. Исследование не выявило статистически значимого изменения исследуемых показателей по сравнению с группой контроля. Лекарственное средство в дозе 15 мг/кг вызвало достоверное снижение АЛТ. Кроме того, соотношение АСТ и АЛТ (коэффициент де Ритиса) составило 4 для группы, получающей каптоприл в максимальной дозе, что является нормой для крыс [14]. Полученное значение коэффициента характеризуется не сердечной патологией, а наиболее активным поступлением метаболитов в цикл трикарбоновых кислот и свидетельствует о преобладании центрального метаболизма, необходимого для адекватного обеспечения физиологических потребностей крысы. Также в группе, получающей каптоприл в дозе 15 мг/мл, выявлено достоверное снижение уровня ЛДГ и ЛДГ1 по сравнению с контрольной группой, что является также благоприятным фактором при ремоделировании миокарда и свидетельствует об отсутствии гипоксии в клетках сердца. В группе, получающей каптоприл в дозе 2,5 мг/мл при комбинировании с троксерутином, наблюдалась тенденция к увеличению уровней АСТ, КФК и КФК-МБ по сравнению с исследуемыми и контрольной группами. Высокая активность КФК сопряжена с интенсификацией углеводного обмена и с восстановлением энергетического статуса организма. АСТ в свою очередь, участвуя в стимуляции цикла трикарбоновых кислот, а следовательно и окислительном фосфорилировании, обеспечивает энергией КФК-системы.

Несмотря на то, что лизиноприл и каптоприл относятся к одному классу лекарственных средств, они обладают разными механизмами действия на сердечно-сосудистую систему.

Заключение

Таким образом, для предотвращения развития ССЗ со смертельным исходом антигипертензивные средства как при моно введении, так и при комбинировании должны быть безопасными и обладать кардиопротекторным действием.

Было установлено, что лизиноприл может удовлетворять данным требованиям только в низких концентрациях и при комбинировании с троксерутином. Результаты настоящего исследования показывают улучшение морфологического, гемодинамического и функционального состояния сердца в генетически обусловленной гипертензивной модели животных на фоне приема данного лекарственного средства. Кардиопротекторное действие лизиноприла в низких дозах и комбинирование с троксерутином было связано со снижением массы тела, сердца, срАД, уровней ЛДГ и ЛДГ-1.

Каптоприл характеризуется большей безопасностью по сравнению с лизиноприлом. Было установлено, что лекарственное средство в высоких дозах улучшает морфологическое, гемодинамическое и функциональное состояние. Кардиопротекторное действие каптоприла связано со снижением массы сердца, срАД, уровней АЛТ, ЛДГ, ЛДГ-1.

Также комбинирование каптоприла в дозе 2,5 мг/кг с троксерутином оказывает более выраженное антигипертензивное действие по сравнению с использованием каптоприла в дозе 15 мг/кг. Антигипертензивное действие и влияние на массу тела активного компонента кверцетина описано в литературных данных [15].

Отсюда можно сделать вывод о целесообразности корректировки доз лизиноприла и каптоприла и их комбинирование с троксерутином с целью защиты органов-мишеней при артериальной гипертензии.

Благодарность

Автор выражает благодарность младшему научному сотруднику лаборатории кардиофармакологии Н.Г. Надиной за помощь в определении артериального давления и ведущему научному сотруднику лаборатории физико-

химических исследований Е.В. Шафрановской в оценке биохимических показателей.

Литература

1. Белая, Н.В. Механизмы ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии / Н.В. Белая // Международный медицинский журнал. — 2006. — №2. — С. 16–18.
2. Нечесова, Т.А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / Т.А. Нечесова, И.Ю. Коробко, Н.И. Кузнецова // Медицинские новости. – 2008. – №11. – С. 7–13.
3. Роль апоптоза кардиомиоцитов в механизмах ишемического ремоделирования миокарда / А.П. Хлапов [и др.]; Сибирский медицинский университет (Томск), НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН (Томск) // Бюллетень Сибирской медицины: научно-практический журнал. — 2008. — Том 7, N 3. — С. 33-37. — ISSN 1682-0363.
4. Белорусский рынок препаратов для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы: обзор Белорусского информационно-аналитического агенства «Инфофарм» // Кардиология в Беларуси. — 2010. — N6 (13). — С. 104-106.
5. Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1) // Lancet. — 1995. — N 345(8951). — P. 686-687.
6. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. — 2002. — N 288. — P. 2981-2997.
7. Which patient benefits from early angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction? Results of one-year serial echocardiographic follow-up from the captopril and thrombolysis study (CATS): Clinical study CATS // H. Wiek [etal]. - Journal of the American College of Cardiology. — 1995. — Vol. 28, N 1. — P. 114-121.
8. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure // M.Packer [et al]. - Circulation. — 1996. —N 100. — P. 2312-2318.
9. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // Laurent S [et al]. - Eur Heart. — 2006. —N 27. — P. 2588-2605.
10. Papazafiropoulou, A. Prevalence of target organ damage in hypertensive subjects attending primary care: C.V.P.C. study(epidemiological cardio-vascular study in primary care)// A. Papazafiropoulou, E. Skliros, A. Sotiropoulos, Ch. Papafragos, A. Gikas, O. Apostolou, H. Kaliora, Ch. Tountas. - BMC Family Practice. — 2011. —N 12:75. — P. 2-5.
11. Сисакян, А.С. Влияние антигипертензивной терапии эпросартаном на сосудистое ремоделирование у больных артериальной гипертонией / А.С. Сисакян // Болезни сердца и сосудов. – 2008. – №1. – С. 40–44.
12. Смакаева, Э.Р. Ремоделирование сердца и функциональное состояние периферических артерий при инфаркте миокарда / Э.Р. Смакаева, Л.Н. Хусаинова, Р.И. Садикова, Л.Н. Мингазетдинова, Г.М. Сахаутдинова; Медицинские науки // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 7. – С. 59-62. - ISSN 1812-7339.
13. Notoya, M. Effects of Lisinopril on the Structure of Renal Arterioles // M. Notoya, M.Nakamura, K. Mizojiri. - Hypertension. — 1996. —N 27. — P. 364-370.
14. Рослый, И.М. Принципы анализа ферментемии: учебное пособие по курсу клинической биохимии для системы послевузовского образования / И.М. Рослый, С.В. Абрамов, Л.В. Акуленко. - М., 2003. - С. 75.
15. Role of quercetin in cardiovascular diseases/ P. Lakhanpal, D. Kumar Rai // Internet Journal of Medical Update. — 2008. — Vol. 3, N 1.- P. 31-49.

Поступила 17.10.2011 г.
Принята в печать 02.12.2011 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011

ДЕЙСТВИЕ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА И ТИОТРИАЗОЛИНА НА ПРОТЕОЛИЗ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ IN VITRO

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», г.Минск***

Резюме. Исследовано влияние препаратов этилметилгидроксипиридина сукцинат и тиотриазолин на интенсивность протеолиза в экстракте ткани головного мозга и сыворотке крови крыс in vitro. Показано, что этилметилгидроксипиридина сукцинат и тиотриазолин не оказывают влияния на общую протеолитическую активность, активность α_1-протеиназного ингибитора, α_2-макроглобулина и активность эндогенных ингибиторов цистеиновых протеиназ в сыворотке крови крыс в эксперименте in vitro. Было также установлено, что этилметилгидроксипиридина сукцинат и тиотриазолин не влияют на активность трипсиноподобных, цистеиновых протеиназ и их эндогенных ингибиторов в экстракте ткани головного мозга крыс in vitro.

Ключевые слова: *протеиназы, ингибиторы, этилметилгидроксипиридина сукцинат, тиотриазолин.*

Abstract. The influence of ethylmethylhydroxypyridine succinate and thiotriazolin on proteolysis in brain tissue extract and blood serum of rats was studied «in vitro». Ethylmethylhydroxypyridine succinate and thiotriazolin were shown to have no effect on general proteinase activity, activity of α_1-proteinase inhibitor, α_2-macroglobulin and activity of endogenous inhibitors of cysteinic proteinases in blood serum of rats in experiment «in vitro». Ethylmethylhydroxypyridine succinate and thiotriazolin had no effect on activity of trypsin-like and cysteinic proteinases and their endogenous inhibitors in brain tissue extract of rats in experiment «in vitro» as well.

В последние годы достаточно активно изучаются лекарственные средства этилметилгидроксипиридина сукцинат и тиотриазолин. Этилметилгидроксипиридина сукцинат ингибирует свободно-радикальные процессы окисления липидов, оказывает модулирующее влияние на активность мембраносвязанных ферментов и ионных каналов [1, 2, 3, 4].

Адрес для корреспонденции: *г.Витебск, ул.Нижне-набережная, д. 19, кв. 28. Тел. +375 (33) 329-27-20 – Ходос О.А.*

Тиотриазолин способен оказывать мощное антиоксидантное действие, блокировать окислительный стресс [5]. Он может становиться акцептором электронов от активных форм кислорода и других нестойких соединений и принимать участие в ключевых реакциях реализации энергетического метаболизма благодаря наличию тиогруппы [5, 6]. Данный препарат предотвращает гибель клеток путем предупреждения обратимой и необратимой модификации белковых молекул, конкурируя за супероксидный анион с цистеиновыми и метиониновыми фрагментами про-

теинов биологических мембран [5, 6, 7]. Однако способность этилметилгидроксипиридина сукцината и тиотриазолина оказывать влияние на активность протеолитических ферментов и их эндогенных ингибиторов в ткани головного мозга и сыворотке крови изучена недостаточно.

Целью исследования было изучение влияния препаратов этилметилгидроксипиридина сукцинат и тиотриазолин на интенсивность протеолиза в экстракте ткани головного мозга и сыворотке крови крыс in vitro.

Методы

В качестве источника ферментативной активности использовали экстракт ткани головного мозга и сыворотку крови самцов крыс линии Wistar. В экстракте ткани головного мозга исследовали активность трипсиноподобных и цистеиновых протеиназ, а также их эндогенных ингибиторов. В сыворотке крови определяли общую протеолитическую активность, активность α_1-протеиназного ингибитора, α_2-макроглобулина, ингибиторов цистеиновых протеиназ. Активность протеолитических ферментов и их эндогенных ингибиторов в экстракте ткани головного мозга и сыворотке крови крыс определяли спектрофотометрически по интенсивности расщепления высокостабильного в растворе, низкомолекулярного хромогенного субстрата N-α-бензоил-D,L-аргинин-пара-нитроанилида (БАПНА).

Для определения активности трипсиноподобных протеиназ и их эндогенных ингибиторов в качестве базовых методик использовались методы, описанные Erlanger B. и др. [8], а также методики, предложенные Хватовым Т.А. с соавт. и Карягиной И.Ю. с соавт. [9, 10]. Изучение активности цистеиновых протеиназ и их эндогенных ингибиторов осуществляли с помощью метода Lenney J.F. [11]. Данные методики разрабатывались авторами для исследования протеолиза в сыворотке крови, поэтому они были модифицированы нами для изучения активности протеиназ и их эндогенных ингибиторов в экстрактах ткани головного мозга крыс. В инкубационную смесь вносили этилметилгидроксипиридина сукцината: 10 мкл (0,5 мг), 50 мкл (2,5 мг) и 100 мкл (5,0 мг) и тиотриазолина: 10 мкл (0,25 мг), 50 мкл (1,25 мг) и 100 мкл (2,5 мг). При исследовании влияния лекарственных средств на интенсивность протеолиза in vitro вводили 2 контроля – на источник ферментативной активности (сыворотка, экстракт) и на реактивы. Исследование каждого показателя (а также всех контрольных проб) проводили в пяти параллелях. Измерения оптической плотности контрольных и опытных проб осуществляли против дистиллированной воды на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 410 нм, а также вносили поправку на мутность при 550 нм.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных компьютерных программ. Для обработки результатов применяли методы непараметрической статистики (ANOVA по Краскелу-Уоллису) [12, 13, 14]. Для описания данных приводили медианы, доверительные интервалы для каждой из групп и точное значение p [12, 14].

Результаты и обсуждение

Внесение в инкубационную смесь 0,5 мг, 2,5 мг и 5,0 мг этилметилгидроксипиридина сукцината (табл. 1), а также 0,25 мг, 1,25 мг и 2,5 мг тиотриазолина (табл. 2) не влияло на общую протеолитическую активность ($p=0,1087$), активность α_1-протеиназного ингибитора ($p=0,1709$) и α_2-макроглобулина ($p=0,2122$) в сыворотке крови in vitro. Активность эндогенных ингибиторов цистеиновых протеиназ также не подвергалась изменению под влиянием данных препаратов ($p=0,1367$).

При внесении в инкубационную среду этилметилгидроксипиридина сукцината и тиотриазолина не происходило изменения активности трипсиноподобных протеолитических ферментов ($p=0,6274$) и цистеиновых протеиназ ($p=0,1085$) в экстракте ткани головного мозга крыс in vitro. Под воздействием указанных препаратов in vitro активность эндогенных ингибиторов трипсиноподобных ($p=0,6509$) и цистеиновых протеиназ

Таблица 1

Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на интенсивность протеолиза в экстракте ткани головного мозга и сыворотке крови крыс in vitro

Показатель	Контроль	Количество этилметилгидроксипиридина сукцината в пробе		
		0,5 мг	2,5 мг	5,0 мг
Экстракт ткани головного мозга				
Активность трипсиноподобных протеиназ, нмоль/ч·мг белка.	63,11	74,80	67,79	79,48
	(49,63 – 83,13)	(63,76 – 97,99)	(54,38 – 99,90)	(64,08 – 91,12)
Активность эндогенных ингибиторов трипсиноподобных протеиназ, нмоль/с·мг белка.	0,49	0,51	0,51	0,50
	(0,48 – 0,51)	(0,50 – 0,52)	(0,48 – 0,52)	(0,49 – 0,51)
Активность цистеиновых протеиназ, нмоль/ч·мг белка.	49,09	39,74	53,76	58,44
	(33,04 – 71,68)	(33,05 – 50,17)	(42,34 – 65,19)	(49,41 – 68,40)
Активность эндогенных ингибиторов цистеиновых протеиназ, нмоль/ч·мг белка.	32,73	35,06	35,06	44,41
	(24,22 – 39,35)	(29,63 – 40,49)	(25,52 – 42,74)	(41,92 – 49,71)
Сыворотка крови				
Общая протеолитическая активность сыворотки крови, нмоль/с·л.	27,01	30,65	20,78	21,30
	(20,50 – 32,27)	(20,21 – 37,34)	(18,38 – 23,59)	(18,18 – 26,70)
Активность α_1-протеиназного ингибитора сыворотки крови, мкмоль/с·л.	4,73	4,92	4,85	4,84
	(4,38 – 4,99)	(4,87 – 4,99)	(4,66 – 5,02)	(4,72 – 4,94)
Активность α_2-макроглобулина, мкмоль/с·л	0,20	0,19	0,19	0,21
	(0,17 – 0,21)	(0,18 – 0,21)	(0,17 – 0,23)	(0,17 – 0,22)
Активность эндогенных ингибиторов цистеиновых протеиназ, отн. ед.	2370,37	2518,52	2518,52	3629,63
	(1813,41– 2719,52)	(2145,23 – 3069,18)	(2134,81 – 3258,22)	(2416,26 – 3984,15)

Примечания: данные представлены в виде медианы, (-95% – +95%) – доверительный интервал.

(p=0,0677) в экстракте ткани головного мозга также не претерпевала изменений.

Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что, видимо, этилметилгидроксипиридина сукцинат и тиотриазолин не обладают прямым эффектом на интенсивность протеолиза in vitro, что не исключает возможности регуляции активности протеолитических ферментов и их эндогенных ингибиторов in vivo опосредованным путем через улучшение микроциркуляции, метаболизма головного мозга, реологических свойств крови, а также благодаря антиоксидантному действию.

Таблица 2

Влияние препарата тиотриазолин на интенсивность протеолиза в экстракте ткани головного мозга и сыворотке крови крыс in vitro

Показатель	Контроль	Количество препарата тиотриазолин в пробе		
		0,25 мг	1,25 мг	2,5 мг
Экстракт ткани головного мозга				
Активность трипсиноподобных протеиназ, нмоль/ч·мг белка.	63,11	79,47	77,13	72,46
	(49,63 – 83,13)	(66,45 – 91,55)	(64,63 – 88,70)	(61,78 – 86,88)
Активность эндогенных ингибиторов трипсиноподобных протеиназ, нмоль/с·мг белка.	0,49	0,49	0,49	0,50
	(0,48 – 0,51)	(0,48 – 0,51)	(0,49 – 0,50)	(0,48 – 0,51)
Активность цистеиновых протеиназ, нмоль/ч·мг белка.	49,09	51,42	60,77	51,42
	(33,04 – 71,68)	(39,17 – 64,61)	(49,98 – 66,90)	(44,38 – 59,41)
Активность эндогенных ингибиторов цистеиновых протеиназ, нмоль/ч·мг белка.	32,73	32,73	32,73	35,06
	(24,22 – 39,35)	(28,14 – 37,31)	(24,88 – 41,50)	(21,08 – 46,25)
Сыворотка крови				
Общая протеолитическая активность сыворотки крови, нмоль/с·л.	27,01	25,97	21,82	23,38
	(20,50 – 32,27)	(20,31 – 30,80)	(16,72 – 24,83)	(15,01 – 28,62)
Активность α_1-протеиназного ингибитора сыворотки крови, мкмоль/с·л.	4,73	4,85	4,91	4,87
	(4,38 – 4,99)	(4,80 – 4,96)	(4,73 – 5,11)	(4,73 – 5,19)
Активность α_2-макроглобулина, мкмоль/с·л	0,20	0,18	0,20	0,20
	(0,17 – 0,21)	(0,16 – 0,19)	(0,18 – 0,21)	(0,19 – 0,22)
Активность эндогенных ингибиторов цистеиновых протеиназ, отн. ед.	2370,37	2074,07	2444,44	2370,37
	(1813,41–2719,52)	(1630,87–2754,32)	(1827,49–2705,84)	(2100,67–2817,84)

Примечания: данные представлены в виде медианы, (-95% – +95%) – доверительный интервал.

Заключение

1. Этилметилгидроксипиридина сукцинат и тиотриазолин не оказывают влияния на общую протеолитическую активность, активность α_1-протеиназного ингибитора, α_2-макроглобулина, а также активность эндогенных ингибиторов цистеиновых протеиназ в сыворотке крови крыс в эксперименте in vitro.

2. Этилметилгидроксипиридина сукцинат и тиотриазолин не влияют на активность трипсиноподобных, цистеиновых протеиназ и их эндогенных ингибиторов в экстракте ткани головного мозга крыс in vitro.

Литература

1. Яковлев, В.А. Мексидол в комплексной терапии алкогольной зависимости: пособие для врачей / В.А. Яковлев. – М., 2005. – 21 с.
2. Воронина, Т.А. Отечественный препарат нового поколения мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение / Т.А. Воронина. – М., 2004. – 21 с.
3. Андреева, Н.Н. Коррекция мексидолом постреанимационных изменений липидного обмена мозга / Н.Н. Андреева, И.В. Мухина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2005. – Т. 68, № 3. – С 37 – 41.
4. Павлов, И.С. Мексидол в клинике пограничной терапии / И.С. Павлов, Л.А. Медведева. – М., 2005. – 20 с.
5. Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике / В.А. Визир [и др.]. – Запорожье, 2006. – 36 с.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Ускоренный метод определения основных ингибиторов протеиназ в плазме крови человека: Метод. Рекомендации. / Хватов В.Б., Белова Т.А. – М., 1981. – 27 с.
10. 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.
11. Thermostable endogenous inhibitors of cathepsins B and H / JF. Lenney [et al.] // Eur J Biochem. – 1979. – Vol. 101, № 1. - P. 153 – 161.
12. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2003. – 312 с.
13. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. - 459с.
14. 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.

Поступила 24.11.2011 г.
Принята в печать 02.12.2011 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011

УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС ГЛАЗАМИ ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ И СТУДЕНТОВ

ДЕЙКАЛО В.П., КОНЕВАЛОВА Н.Ю., ГАЙДУКОВА А.В., ГОРОДЕЦКАЯ И.В., КАБАНОВА С.А., КУГАЧ В.В., ПРИСТУПА В.В., ТАЛЛЕР В.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Целью исследования стало определение отношения студентов и преподавателей к учебному заведению в целом, к организации учебного процесса, видения своего будущего. Все это необходимо для повышения эффективности образовательного процесса в университете и совершенствования практики взаимодействия преподавателей и студентов, а также обеспечения руководства университета информацией о различных аспектах педагогической деятельности преподавателей, потребностях и ожиданиях студентов.

Ключевые слова: *анкетирование, организация учебного процесса.*

Abstract. The aim of this study was to determine the attitude of students and teachers to the educational institution as a whole, to the organization of the educational process, vision of their future. All this is necessary to improve the educational process efficacy at the university and to perfect the practice of interaction between teachers and students, as well as to provide the university authorities with the information on various aspects of pedagogical activity of the teachers, needs and expectations of the students.

В период с 1 по 20 апреля 2011 года на кафедре информационных технологий проводилось анкетирование студентов и профессорско-преподавательского состава.

Анкетирование проводилось на базе электронно-методического комплекса Moodle, что существенно позволило сократить затраты времени на проведение опроса и обработку данных. Главным преимуществом такого подхода является наличие встроенных в Moodle механизмов обработки результатов респондентов, поэтому для анализа данных не понадобилось использование стороннего программного обеспечения. Результаты опросов в системе представляются в виде процентных соотношений, статистических данных и графиков.

Обработку результатов производила Крицкая Т.Ю., инженер-программист кафедры информационных технологий с курсом электронной библиотеки.

Методы

Всего было опрошено 32 группы лечебного факультета (351 студент), 5 групп стоматологического факультета (69 студентов), 8 групп фармацевтического факультета (114 студентов), 71 преподаватель университета. Опрос респондентов производился на анонимной основе, поэтому ответы участников можно считать предельно достоверными и откровенными.

Адрес для корреспонденции: *210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, деканат лечебного факультета, тел. 8 (0212) 24-09-12 – Коневалова Н.Ю.*

Целью опроса было выявить, как оценивают студенты и преподаватели учебное заведение в целом, как относятся к организации учебного процесса, какие цели ставят себе на будущее.

Результаты и обсуждение

В опросе принял участие 71 преподаватель. Были заданы следующие вопросы:

1. Ваше мнение о студентах и их необходимых качествах?

2. Ваши представления об эффективных стимулах учения?

3. С какими трудностями вы сталкиваетесь в своей работе?

4. Ваше участие в научно-исследовательской работе?

5. Каковы Ваши профессиональные планы на будущее?

6. Ваши жизненные ценности?

7. Ваши увлечения и занятия в свободное время?

1. Мнение преподавателей о студентах и их необходимых качествах распределилось следующим образом. Наиболее важным качеством студента оказалось «воспитание», за это качество высказались 12,6% опрошенных. По 10,5% преподавателей необходимыми качествами назвали «начитанность, эрудированность» и «ответственность», 8,4% - «самостоятельность». Такие качества, как «трудолюбие», «целеустремленность» и «любознательность» отметили по 6,3% респондентов, «дисциплину» – 5,3%, а «желание учиться» и «организованность» по 4,2%. Такие качества, как «уважение к преподавателям», «усидчивость» и «любовь к профессии» указали по 3,2% опрошенных, «порядочность» и «самоуважение» – по 2,1%. Наименее популярными оказались такие качества, как «грамотность», «общечеловеческие ценности», «добросовестность», «терпение», «серьезное отношение к учебе», «упорство», «честность», «внимательность» и «доброта», их отметили по 1,1% преподавателей.

2. Следующий вопрос касался представлений преподавателей об эффективных стимулах учения. Затруднились ответить 10,4% опрошенных. Наиболее популярными (по 15,6% ответов) оказались такие стимулы как «заинтересованность» и «высокая стипендия, материальное поощрение». Следующими по популярности (по 6,5%) были «возможность получения автомата» и «отчисление за неуспеваемость». По 5,2% набрали такие стимулы, как «грамотное изложение материала, высокая квалификация преподавателя», «рейтинговая система», «контроль», «перспектива получения хорошей работы». 3,9% опрошенных считали эффективным стимулом «больше практики», по 2,6% - «беседы со студентами», «высокие требования» и «привлечение к научным исследованиям». Наименее популярными оказались такие стимулы, как «быть полезным людям», «внутренняя мотивация», «наличие хорошей учебно-методической базы», «отсутствие поблажек «избранным» студентам», «оценки», «создание конкуренции», «влияние успеваемости на распределение», «внушение ответственности за человеческую жизнь», «возможность досрочной сдачи дисциплины», применение нетрадиционных методов обучения (бригадный, деловые игры, кейс-метод и др.)» каждый из них отметили по 1,3% респондентов.

3. Ответы на вопрос, с какими трудностями Вы сталкиваетесь в своей работе, распределились следующим образом. 42,3% опрошенных отметили, что «зарплата преподавателя крайне мала», 29,6% отметили что «к концу недели сильно устают», 21,1% опрошенных ответили, что «на мой курс отведено мало часов», 19,7% указали на «несовершенство учебных планов и программ», по 16,9% респондентов указали на «большую учебную нагрузку».

4. На вопрос об участии в научно-исследовательской работе 18,3% преподавателей не дали ответа. 22,5% указали, что выполняют «НИР кафедры», 16,9% дали ответ, что просто «участвуют», 14,1% занимаются «написанием диссертации», 8,5% «участвуют в конференциях», 5,6% выполняют «НИР со студентами». По 2,8% опрошенных занимаются «созданием учебно-методических пособий», «написанием кандидатской работы», «участвуют в ГКНТП». По 1,4% респондентов ответили, что являются «соискателями ученой степени кандидата наук», занимаются «написанием статей», выполняют «НИР по высшей школе» и

столько же ответили, что «не участвуют» в научно-исследовательской работе.

5. На вопрос, каковы Ваши профессиональные планы на будущее, 62,0% преподавателей ответили, что «предполагают работать и дальше в нашем учебном заведении», 35,2% собираются «защитить диссертацию» и только 2,8% выразили желание «перейти в другое заведение». Ни один из опрошенных не высказал желания «покинуть сферу образования».

6. На вопрос о Ваших жизненных ценностях 7,0% преподавателей не дали ответа. Для 25,4% опрошенных приоритетными жизненными ценностями являются «семья, дети», по 9,9% выбрали «работу» и «порядочность». Для 8,5% важным является «стремление достигнуть лучших результатов, целеустремленность». По 7,0% респондентов отметили «карьерный рост», «здоровье» и «материальное благополучие», по 5,6% - «ответственность», «взаимопонимание с окружающими», «честность», по 4,2% - «повышение квалификации», «благополучие в обществе», «самореализацию» и «духовное благополучие». На предпоследнем месте оказались такие ценности, как «общительность, коммуникабельность», «искренность», «дружба», «уверенность в завтрашнем дне» и «справедливость» (по 2,8% каждый). Наименее популярными оказались такие ценности, как «активность», «доброта», «долг», «культура», «воспитание», «любовь», «творчество», «религия» и «человек», на них указали лишь по 1,4% опрошенных.

7. В качестве увлечений и занятий в свободное время 33,8% преподавателей указали на «чтение», 22,5% увлекаются «спортом», 15,5% посвящают свободное время «семье, детям, внукам», 14,1% любят «путешествовать», 11,3% занимаются «рукоделием». По 7,0% респондентов выбрали «театр», «дачу», «компьютер, Интернет», 5,6% - «общение с друзьями», по 4,2% - «кулинарию», «кино», «музыку», «изучение иностранных языков», «выращивание цветов», «научную деятельность» и столько же указали, что «не имеют свободного времени». Непопулярными оказались «посещение выставок», «загородные поездки», «подготовка к занятиям», «танцы» (по 2,8% каждый). Самыми редкими увлечениями оказались «телевидение», «экономика» и «религия», за которые отдали голоса по 1,4% опрошенных и столько же респондентов не дали ответа.

В целом, следует отметить, что более половины ответов преподавателей приходились на качества, которыми должны обладать студенты, имеющие яркую социальную или «общечеловеческую» окраску. Это свидетельствует, что преподаватели явно ощущают дефицит «Человека», а не «Студента» как объекта обучения, что подтверждается выбором эффективных стимулов учения.

В качестве эффективных стимулов учения, набрав примерно по 30% голосов и значительно обогнав стимулы материального и организационно-методического характера, пальму первенства поделили «старый добрый» метод «кнута и пряника» и стимулы, основанные на личностных, моральных и социальных приоритетах.

Обозначенные почти 75% трудностей в работе преподавателя касались проблем материального характера и 46,5% – чрезмерной загруженности преподавателей.

В опросе приняли участие 351 студент. Были заданы следующие вопросы:

1. Какие мотивы привели вас в наше учебное заведение?

2. Как вы относитесь к своей учебе?

3. Как вы посещаете занятия?

4. Что вы думаете об объеме учебной нагрузки?

5. Как вы готовитесь к экзаменам?

6. Какую оценку вы даете нашему учебному заведению?

7. Как повели бы вы себя в прожективной ситуации повторного выбора учебного заведения?

8. Какие стимулы побуждают вас учиться более активно?

9. Какие факторы мешают учиться лучше?

10. Что вы планируете после окончания учёбы?

По первому вопросу большинство опрошенных студентов выбирали будущую профессию осознанно – специальность интересовала более 70%. На варианты ответов «посоветовали друзья», «известность учебного заведения», «нужен документ об образова-

нии», «другого выхода не было», «мне было все равно» пришлось по 1-2% ответов (рис. 1).

При ответе на второй вопрос на варианты «учеба дается легко», «учиться интересно», «учусь по необходимости», «успеваемость меня не волнует», «даётся с трудом», «трудно сказать» пришлось от 3 до 9% ответов (рис. 2).

При анализе ответов на третий вопрос было выяснено, что во время учебы студенты добросовестно относятся к своим обязанностям: посещают практически все занятия (94%), учатся с интересом и стараются по мере сил (52%) (рис. 3).

Ответы студентов на четвертый вопрос заставили обратить внимание на большой объем учебной нагрузки: более 40% респондентам учеба дается с трудом и большими усилиями (12%).

С целью повышения качества учебного процесса следует больше внимания уделять созданию и форме подаваемого материала, доиздать недостающий учебный материал, обратить более пристальное внимание на здоровье студентов (рис. 4).

При ответе на пятый вопрос студенты отметили, что большинство из них независимо от факультета начинают готовиться за несколько дней до экзаменов. В то же время 16-27% студентов подготовку к экзаменам начинают задолго до их начала (рис. 5).

При ответе на шестой вопрос на варианты «учит общению», «здесь приобретаем друзей», «ничего не дает» пришлось от 1 до 6% ответов (рис. 6).

Отвечая на седьмой вопрос, большинство студентов подтвердили свой выбор университета. Однако 1-3% студентов не стали бы поступать в вузы вовсе (рис. 7).

На варианты ответа на восьмой вопрос «проверка выполненных работ», «наличие

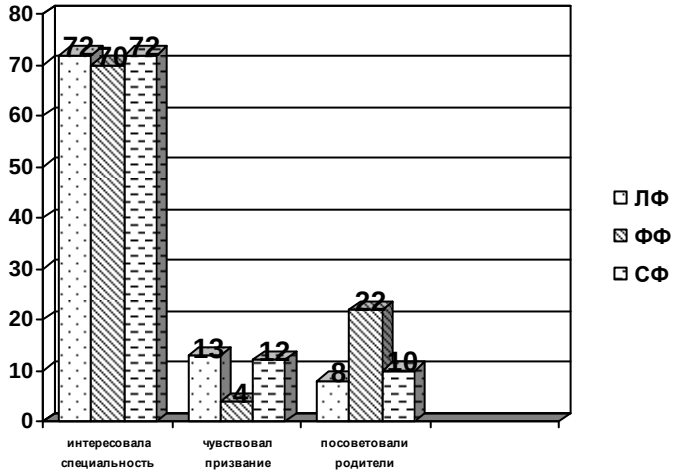


Рис. 1. Распределение ответов (в процентах), данных студентами на первый вопрос.

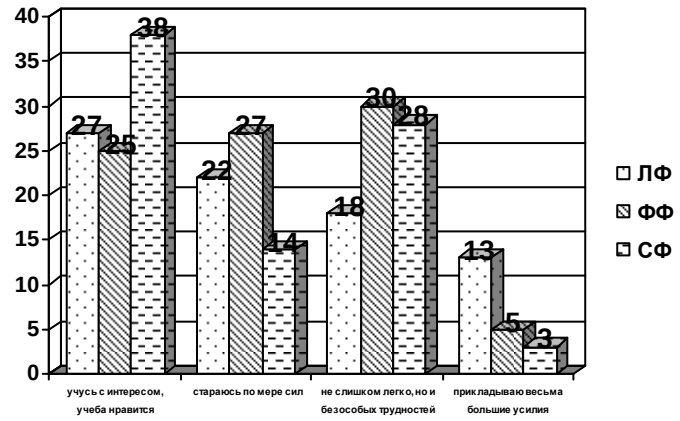


Рис. 2. Распределение ответов (в процентах), данных студентами на второй вопрос.

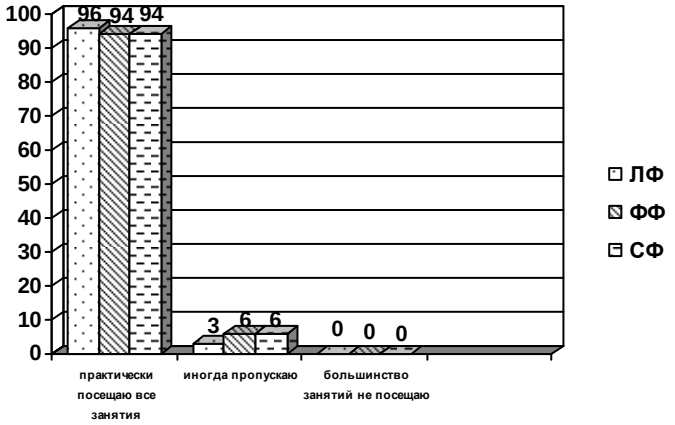


Рис. 3. Распределение ответов (в процентах), данных студентами на третий вопрос.

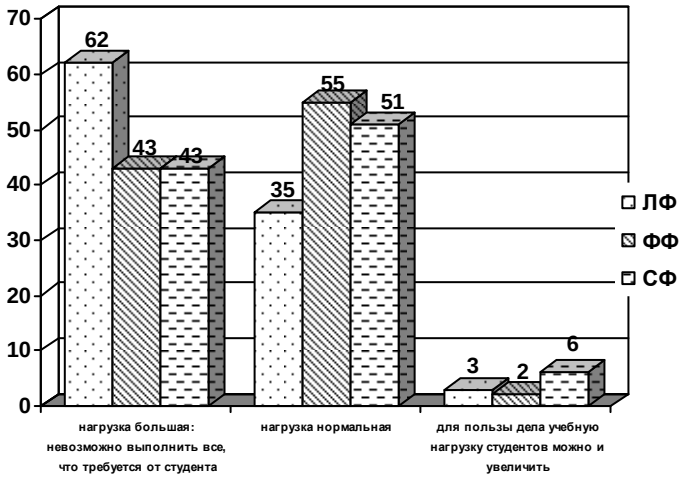


Рис. 4. Распределение ответов (в процентах), данных студентами на четвертый вопрос.

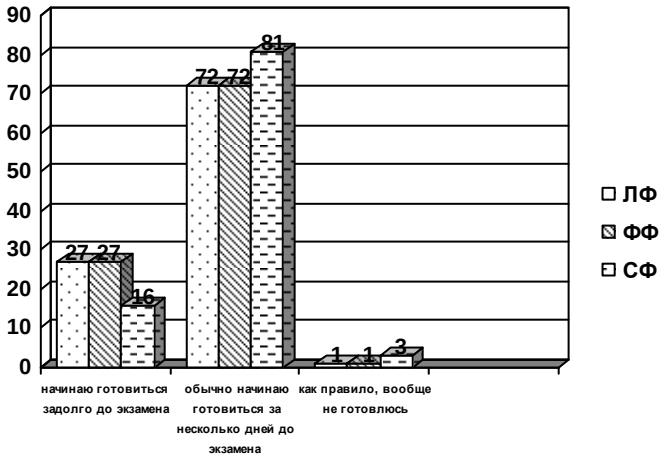


Рис. 5. Распределение ответов (в процентах), данных студентами на пятый вопрос.

учебников, пособий», «компьютерные учебные материалы», «если в учебной работе мне предоставляют больше свободы», «внешние факторы на учёбу не влияют» пришлось от 0 до 10% ответов (рис. 8).

При ответе на девятый вопрос на варианты «не вижу смысла добиваться лучших результатов», «часто подводит плохое самочувствие», «учебный материал запоминаю с трудом», «мешает тяжелое материальное положе-

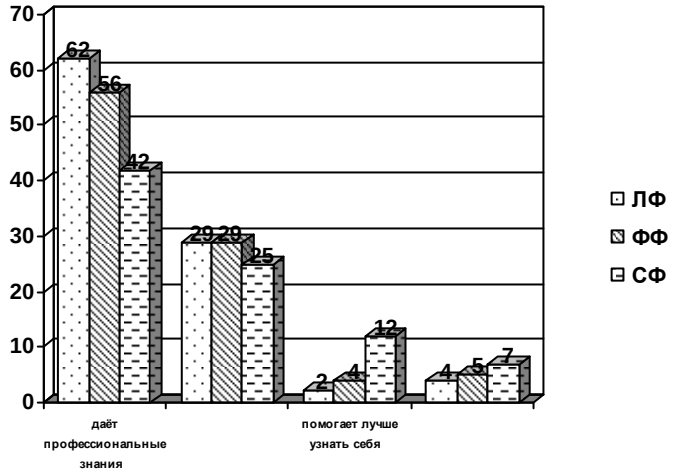


Рис. 6. Распределение ответов (в процентах), данных студентами на шестой вопрос.

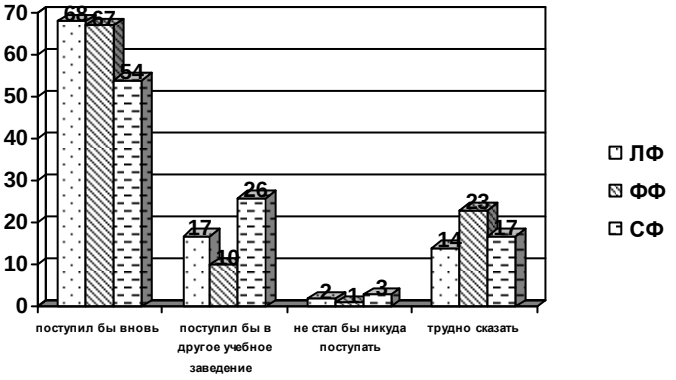


Рис. 7. Распределение ответов (в процентах), данных студентами на седьмой вопрос.

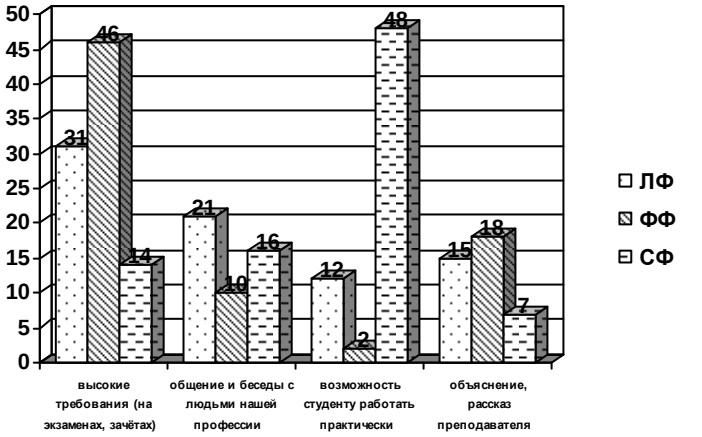


Рис. 8. Распределение ответов (в процентах), данных студентами на восьмой вопрос.

ние», «мешает обстановка в нашей учебной группе», «отвлекают проблемы, связанные с личной жизнью», «внешние факторы на учёбу не влияют» пришлось от 2 до 19% ответов (рис. 9).

Подавляющее большинство студентов рассчитывают стать профессионалами в своем деле. Вариант «не стану работать по специальности» выбрали 3% студента фармацев-

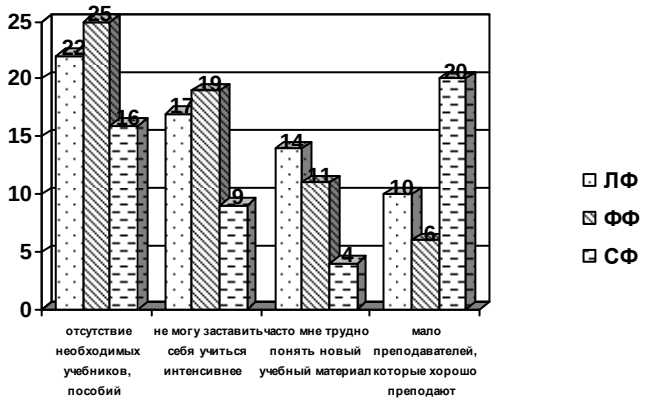


Рис. 9. Распределение ответов (в процентах), данных студентами на девятый вопрос.

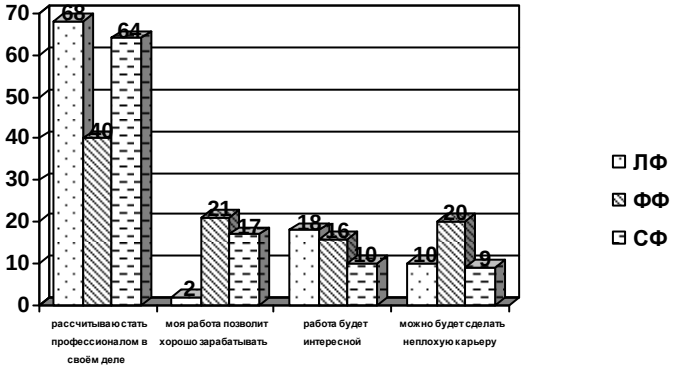


Рис. 10. Распределение ответов (в процентах), данных студентами на десятый вопрос.

тического факультета, 2% студентов лечебного факультета (рис. 10).

Заключение

Подводя итоги анкетирования, можно отметить, что преподаватели явно ощущают дефицит «Человека», а не «Студента» как объекта обучения, что подтверждается выбором стимулов учения – метод наказания и поощрения и стимулы, основанные на личностных, моральных и социальных приоритетах.

Основные трудности в работе касались проблем материального характера и чрезмерной загруженности преподавателей.

Результаты анкетирования студентов указывают на то, что выбор своей будущей профессии ими сделан осознанно, учатся они с интересом. Несмотря на достаточно большой объем нагрузки, учеба им нравится, и поэтому они посещают практически все занятия. Студенты высоко оценивают качество знаний, даваемых вузом, что связывают с высокими требованиями, предъявляемыми к ним на экзаменах, зачетах, и, в случае повторного выбора учебного учреждения, вновь поступили бы в ВГМУ.

Высокое качество образования в университете обоснованно позволяет студентам рассчитывать в будущем стать профессионалами в своем деле, а значит, быть востребованными на рынке труда.

Поступила 11.11.2011 г.
Принята в печать 02.12.2011 г.

© ЦЕРКОВСКИЙ А.Л., 2011

ЛИЧНОСТНЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ СТУДЕНТОВ

ЦЕРКОВСКИЙ А.Л.

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

Резюме. Целью данного исследования является изучение тревожности и агрессивности как факторов, детерминирующих стрессоустойчивость студентов. У 348 студентов были исследованы следующие показатели тревожности и агрессивности: ситуативная и личностная тревожность, индексы агрессивности и враждебности. Выявлена обратная зависимость между уровнем стрессоустойчивости и показателями агрессивности и тревожности. Установлен ряд гендерных особенностей ситуативной и личностная тревожности, а также индексов агрессивности и враждебности. Результаты проведенного исследования необходимы для создания психологической модели стрессоустойчивости, на основе которой можно будет осуществлять работу со студентами по осмыслению и преобразованию структуры стрессоустойчивости и факторов, обусловливающих ее, а также для дифференцированного прогнозирования профессионально-психологического соответствия студентов ряду врачебных специальностей.

Ключевые слова: *стрессоустойчивость, тревожность, агрессивность, гендер.*

Abstract. The aim of this study is to investigate anxiety and aggression as factors determining students` stress stability. In 348 students the following indicators of anxiety and aggression were examined: situational and personal anxiety, aggressiveness and hostility indices. The inverse relationship between the level of stress stability and the indices of aggression and anxiety has been revealed. A number of gender peculiarities of situational and personal anxiety, and also of aggression and hostility indices have been determined. The results of this study are needed to elaborate the psychological model of stress stability which will enable the work with students to reflect upon and transform the structure of stress stability as well as the factors that cause it, and also for differential prediction of professional and psychological fitness of the students for a number of medical specialties.

Исследование тревожности и агрессивности как личностных детерминантов стрессоустойчивости студентов является частью НИР кафедры психологии и педагогики «Исследование стрессоустойчивости студентов медицинского вуза».

Ещё в 50-х годах XX столетия известный психолог Р. Кэттелл сформулировал концепцию о двух видах тревожности: 1) тревоги как состояния и 2) тревожности как личностного свойства. Эта концепция впоследствии была доработана и усовершенствована Ч. Спилбергером и легла в основу созданного им теста для оценки тревожности.

Тревога как состояние (синонимы: тревожность, реактивная тревожность, ситуативная тревожность) включает в себя такие составляющие, как субъективные чувства напряжения, беспокойства, волнения, опасения, а также признаки активации вегетативной нервной системы. Очень высокая ситуативная тревожность может вызывать нарушения внимания. Как правило, ситуативная тревожность у одного и того же человека бывает разной в разные моменты времени. Поскольку

Адрес для корреспонденции: *210027, г.Витебск, пр-т Строителей, д. 8, корп. 1, кв. 52. - Церковский А.Л.*

измерение ситуативной тревожности - это своеобразная одномоментная «фотография» эмоционального состояния индивидуума, её уровень меняется с течением времени в зависимости от того, насколько человек расценивает своё окружение как опасное или угрожающее [5].

Второй вид тревожности - тревожность как личностное свойство (синонимы: личностная тревожность, характерологическая тревожность). Личностная тревожность характеризует относительно устойчивую для человека «склонность тревожиться», т.е. склонность воспринимать стрессогенные ситуации как опасные или угрожающие и реагировать на них состоянием тревоги (т.е. повышением ситуативной тревожности) [5].

Уровень тревожности можно рассматривать как показатель индивидуальной чувствительности к стрессу и склонности ощущать большинство жизненных ситуаций как угрожающие [7].

Среди многочисленных факторов, обусловливающих устойчивость человека к стрессогенным ситуациям, необходимо выделить агрессивность. В данном контексте мы рассматриваем агрессивность применительно к личности студента. При этом необходимо разделять понятия агрессия и агрессивность, так как они не является синонимами.

Агрессия - определённые действия, причиняющие ущерб другому объекту. Агрессивность - свойство личности, выражающееся в готовности к агрессии [9].

Теоретической основой исследования агрессивности является концепция А. Басса и А. Дарки (A. Buss, A. Durkee, 1957), позволяющая изучить агрессивные и враждебные реакции личности на воздействие внешнего мира. Авторы предлагают различать две реакции: реакцию, проявляющуюся «внешне», активно по отношению к конкретным лицам, которую они определяют термином «агрессивность», и реакцию, состоящую в том, что личность занимает в общем негативную позицию по отношению к окружающим – такая реакция определяется авторами как враждебность. Можно выделить следующие виды реакций: 1) физическая агрессия – использование физической силы против другого лица; 2) косвенная агрессия – агрессия, окольным путем направленная на другое лицо или ни на кого не направленная; использование сплетен, шуток и проявление неправильных, неупорядоченных взрывов ярости (крик, топанье ногами и т.п.); 3) раздражение – готовность к проявлению негативных чувств, таких, как вспыльчивость, грубость и резкость при малейшем возбуждении; 4) негативизм – оппозиционная манера в поведении, направленная обычно против авторитета или руководства, которая может нарастать от пассивного сопротивления до активной борьбы против установившихся требований, правил, обычаев и законов; 5) обида – зависть и ненависть к окружающим, обусловленные чувством гнева, недовольства кем-то именно или всем миром за действительные или мнимые страдания; 6) подозрительность – в диапазоне от недоверия и осторожности по отношению к людям до убеждения в том, что другие планируют и приносят вред; 7) вербальная агрессия – выражение негативных чувств как через форму (крик, визг), так и через содержание словесных ответов (проклятия, угрозы); 8) чувство вины, аутоагрессия – отношения и действия по отношению к себе и окружающим, проистекающие из возможного убеждения субъекта в том, что он является плохим человеком, что поступает зло, а также ощущаемые им угрызения совести. На основе этих показателей определяются индекс агрессивности и индекс враждебности: («1» + «2» + «7») : 3 = ИА – индекс агрессивности; («5» + «6») : 2 = ИВ – индекс враждебности. На основании данного представления о враждебности её можно определить как реакцию отношения, скрытно-вербальную реакцию, которой сопутствуют негативные чувства и негативная оценка людей и событий.

Целью исследования является изучение тревожности и агрессивности как факторов, детерминирующих стрессоустойчивости студентов.

Методы

Нами было обследовано 348 студентов ВГМУ, из них 106 юношей (30,5%) и 242 де-

вушки (69,5%); средний возраст на момент исследования составил 19,2±1,5 года.

Для выявления СУ и её уровня использована «Методика для определения вероятности развития стресса» Дж.Тейлора в модификации Т.А. Немчина [6]. Тест содержит 50 утверждений с одним вариантом ответа: либо «да», либо «нет». Необходимо отметить только те утверждения, с которыми студент согласен. Если количество таких утверждений достигает 5-15, то прогнозируется высокая СУ; если число утверждений не превышают 25, прогнозируется средний уровень СУ; если их число выше 25, у студента прогнозируется низкая СУ. Продолжительность тестирования - 15-30 минут.

Для изучения тревожности как детерминанты СУ мы применили «Шкалу реактивной и личностной тревожности» Ч. Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина [3]. Методика содержит две шкалы самооценки тревожности (ситуативной и личностной). Каждая шкала включает 20 вопросов-суждений. На каждый вопрос возможны 4 варианта ответа по степени интенсивности. Итоговый показатель может находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов. При интерпретации показателей можно ориентироваться на следующие оценки тревожности: до 30 баллов - низкая; 31-44 балла - умеренная; 45 и более - высокая.

Для исследования агрессивности как фактора, детерминирующего СУ, использовался «Опросник уровня агрессивности» Басса-Дарки [3]. Он состоит из 75 утверждений, на которые испытуемый отвечает «да» или «нет». На основании полученных данных по восьми шкалам-реакциям определяются индекс агрессивности и индекс враждебности. Нормой агрессивности является величина ее индекса, равная 21±4, а враждебности - 6,5-7±3.

Результаты

Результаты исследования тревожности свидетельствуют о наличии определённой взаимосвязи как между видами тревожности, так и между степенью тревожности и уровнем стрессоустойчивости.

При анализе распределения тревожности среди студентов по полу (табл. 1) отмечается преобладание ситуативной тревожности среди девушек, а личностной тревожности - среди юношей. При этом умеренный уровень обоих видов тревожности выявляется у большего числа студентов. Так, у юношей он составляет соответственно при ситуативной и личностной тревожности 53,2% и 54,7%, а у девушек - 56,2% и 51,4%. Высокий уровень ситуативной тревожности выявлен у 19,4% девушек и 18,7% юношей, а низкий уровень - у 28,1% юношей и 24,4% девушек. Высокий уровень личностной тревожности отмечается у 21,6% юношей и 20,4% девушек, а низкий уровень - у 23,7% юношей и 28,0% девушек.

Анализ распределения агрессивности среди студентов по полу (табл. 2) указывает на более высокие показатели индекса агрессивности среди юношей и индекса враждебности - среди девушек. Среди всех студентов преобладают значения показателей агрессивности, соответствующие норме. Такие значения индексов агрессивности выявлены соответственно у 55,6% и 48,6% юношей, а у девушек - у 44,2% и 57,4%.

Таблица 1

Распределение тревожности среди студентов по полу

Виды тревожности / Пол	Ситуативная тревожность (%)			Личностная тревожность (%)		
	Низкая	Умеренная	Высокая	Низкая	Умеренная	Высокая
Юноши	28,1	53,2	18,7	23,7	54,7	21,6
Девушки	24,4	56,2	19,4	28,0	51,6	20,4

Таблица 2

Распределение агрессивности среди студентов по полу

Показатели агрессивности / Пол	Индекс агрессивности (%)			Индекс враждебности (%)		
	Ниже нормы	Норма	Выше нормы	Ниже нормы	Норма	Выше нормы
Юноши	21,0	55,6	23,4	31,8	48,6	19,6
Девушки	36,4	44,2	19,4	19,6	57,4	23,0

Значения выше нормы индекса агрессивности имеют 23,4% юношей и 19,4% девушек, а ниже нормы - 21,0% юношей и 36,4% девушек. Значения выше нормы индекса враждебности отмечается у 19,6% юношей и 23,0% девушек, а ниже нормы - у 31,8% юношей и 19,6% девушек.

При анализе соотношения тревожности и уровня СУ (табл. 3) отмечается общая тенденция: более низкому уровню СУ соответствуют более высокие количественные показатели ситуативной и личностной тревожности. Так, по мере снижения уровня СУ от высокого к низкому значения ситуативной тревожности составляют соответственно 36,62±1,9; 41,37±2,9; 49,75±5,4, а значения личностной тревожности - 40,63±2,4; 43,32±3,8; 49,75±5,4. При этом высокий и средний уровни СУ обусловлены умеренными значениями обоих видов тревожности (умеренная тревожность составляет 31-45 тестовых баллов). Значения ситуативной тревожности при высокой и средней СУ, а также значения личностной тревожности при высокой СУ по сравнению с низкой СУ являются статистически значимыми ($p<0,05$).

Результаты исследования агрессивности (табл. 3) указывают на определённую тенденцию во взаимосвязи между значениями индексов агрессивности и уровнем СУ. Так, чем ниже значения индекса агрессивности (18,7± 4,5; 15,7± 3,7; 13,8± 2,8), тем выше уровень СУ. Эта же закономерность выявляется и при анализе индекса враждебности (10,8±2,9; 10,2±2,5; 9,5±1,8). При этом все значения индекса агрессивности соответствуют норме (диапазон нормальных значений составляет 21±4), а для индекса враждебности нормальные значения (диапазон - 6,5-7±3) определяют высокий уровень СУ.

Обсуждение

В основе обсуждения выявленных особенностей тревожности лежит понимание

Таблица 3

Соотношение тревожности, агрессивности и уровня СУ

Тревожность, агрессивность / Уровень СУ	Ситуативная тревожность	Личностная тревожность	Индекс агрессивности	Индекс враждебности
Высокий	36,62±1,9 *	40,63±2,4 *	13,8 ± 2,8*	9,5± 1,8
Средний	41,37±2,9 *	43,32±3,8	15,7 ± 3,7	10,2± 2,5
Низкий	49,75±5,4 *	46,96±4,7 *	18,7± 4,5*	10,8± 2,9

Примечание: * - $p<0,05$.

того, что ситуативная тревожность характеризует уровень стресса в данный момент, а личностная тревожность - уязвимость (или устойчивость) к воздействию различных стрессоров в целом [5]. Студенты с высокой тревожностью воспринимаемые стимулы расценивают как опасные и связывают их со специфическими (учебными) ситуациями угрозы их престижу, самооценке, самоуважению. При этом, чем выше уровень личностной тревожности, тем выше вероятность, что студент в угрожающей (или кажущейся угрожающей) ситуации будет испытывать тревогу, и эта тревога будет относительно сильнее. В данном случае эмоциональная сфера «перекрывает» когнитивную и снижает эффективность учебной деятельности студента [1].

В плане прогноза очень высокая личностная тревожность может свидетельствовать о наличии невротического конфликта и вызывать эмоциональные и невротические срывы, а также психосоматические заболевания (Пасынкова Н.Б., 1996) [5].

Анализ гендерных особенностей тревожности студентов не подтверждает отмеченный в научной литературе факт: женщины более тревожны, чем мужчины [2]. В.П. Плотников с соавторами (2001) выявили наличие психического напряжения высокой степени у 62,5% опрошенных девушек и легкой степени такого напряжения у 45,2% юношей [8].

В нашем исследовании распределение тревожности среди юношей и девушек носит сложный характер. Были выявлены более высокая личностная тревожность у юношей и более высокая ситуативная тревожность у девушек. С нашей точки зрения, эти результаты подтверждают существующие в обществе гендерные стереотипы, согласно которым мужчины должны скрывать свою тревогу, а женщинам разрешается более открытое выражение своих эмоциональных состояний (в том числе и тревожных) [4].

В основе интерпретации результатов исследования агрессивности должно лежать понимание того, что гармонически развитой личности необходимо обладать определённой степенью агрессивности. Поскольку её отсутствие приводит к неспособности отстоять себя. Чрезмерное развитие агрессивности превращает человека в конфликтную, неспособную на кооперацию личность. Агрессивность в крайнем своём выражении патологична: агрессия становится привычным способом поведения, проявляясь в неоправданной злобности, враждебности, негативизме, жестокости.

Полученные нами данные свидетельствуют о нормальной агрессивности студентов на фоне незначительно выходящей за норму враждебности. Именно этот факт подтверждает необходимость формирования у студентов социально-психологической компетентности, а также важность института кураторства в воспитательной работе со студентами. По нашему мнению, преобладание нормальной агрессивности студентов может способствовать выбору ими наиболее конструктивных стилей поведения в сложных жизненных ситуациях [10].

Существует определённая тенденция во взаимосвязи между значениями показателей агрессивности и уровнем СУ: чем ниже значения индексов агрессивности и враждебности, тем выше уровень СУ. Все значения индекса агрессивности соответствуют норме, а для индекса враждебности нормальными являются значения, определяющие высокий уровень СУ.

При анализе гендерных особенностей агрессивности выявлена более высокий индекс агрессивности у юношей и более высокий индекс враждебности у девушек. Мы считаем, что данные особенности агрессивности у студентов также являются результатом воздействия на мотивацию поведения существующих в обществе гендерных стереотипов. Именно гендерная стереотипизация способствует сдерживанию агрессивных тенденций в поведении у девушек и не препятствует проявлению различных социальных форм проявления агрессивности у юношей [4]. Данная точка зрения подтверждается исследованиями Е. Маккоби и К. Джеклин (E. Maccoby, C. Jacklin, 1974). Они считают, что в первые годы жизни нет различий в частоте и продолжительности агрессивных реакций у мальчиков и девочек, но с возрастом их частота и интенсивность у мальчиков возрастают, а у девочек

— убывают. Авторы объясняют это тем, что девочки, имея те же агрессивные тенденции, что и мальчики, боятся проявить их из-за возможного наказания, в то время как к агрессии мальчиков окружающие относятся более благосклонно [4].

Заключение

На основании проведенного исследования можно сделать ряд выводов:

1. Студенты с высокой и средней СУ обладают умеренной ситуативной и личностной тревожностью, что указывает на важность и необходимость оптимального уровня тревожности при организации учебной деятельности самими студентами. У студентов с низкой СУ определяется высокий уровень ситуационной и личностной тревожности, что ещё раз подтверждает детерминирующий характер тревожности по отношению к СУ.

2. Существует определённая тенденция во взаимосвязи между значениями показателей агрессивности и уровнем СУ: чем ниже значения индексов агрессивности и враждебности, тем выше уровень СУ. Все значения индекса агрессивности соответствуют норме, а для индекса враждебности нормальными являются значения, определяющие высокий уровень СУ.

3. Более высокие личностная тревожность и индекс агрессивности у юношей подтверждают их стремление скрывать свою тревогу и не сдерживать себя при различных социальных формах проявления агрессивности, так как это соответствует гендерным стереотипам (ожиданиям общества относительно поведения мужчины).

4. Более высокие ситуативная тревожность и индекс враждебности у девушек указывает на гендерные особенности поведения женщин: более открытое выражение своих эмоциональных состояний (в том числе и тревожных) и сдерживание агрессивных тенденций в поведении.

5. Результаты исследования могут использоваться сотрудниками психологической службы в тренинговой работе со студентами. Кроме этого, они могут помочь проведению воспитательной работы кураторами студенческих групп, а также могут использоваться на учебных занятиях кафедры психологии и педагогики ВГМУ.

6. В перспективе результаты данного исследования как части комплексного исследования СУ студентов необходимы для создания психологической модели стрессоустойчивости, на основе которой можно будет осуществлять работу со студентами по осмыслению и преобразованию структуры стрессоустойчивости и факторов, обусловливающих ее, а также для дифференцированного прогнозирования профессионально-психологического соответствия студентов ряду врачебных специальностей.

Литература

1. Андреева, А.А. Стрессоустойчивость как фактор развития позитивного отношения к учебной деятельности у студентов: дис. ... канд. псих. наук: 19.00.07 / А.А. Андреева. – Тамбов, 2009. – 219 с.
2. Бендас, Т.В. Гендерная психология: учебное пособие / Т.В. Бендас. - СПб.: Питер, 2006. - 431 с.
3. Диагностика здоровья. Психологический практикум / под ред. проф. Г.С. Никифорова. - СПб.: Речь, 2007. - 950 с.
4. Ильин, Е.П. Пол и гендер / Е.П. Ильин – СПб.: Питер, 2010 – 688 с.
5. Ильин, Е.П. Психология индивидуальных различий / Е.П. Ильин – СПб.: Питер, 2004 – 701 с.
6. Каменюкин, А.Г. Антистресс-тренинг / А.Г. Каменюкин, Д.В. Ковпак. - СПб.: Питер, 2008. - 224 с.
7. Мильман, В.Э. Стресс и личностные факторы регуляции деятельности / В.Э. Мильман. // Стресс и тревога в спорте. – М.: ФИС, 1983. – С. 24–46.
8. Плотников, В. П., Миронова, Т. С., Рыжак, М. М. Нервно-психическое состояние и мотивация спортивной деятельности студентов медицинского вуза / В.П. Плотников, Т.С. Миронова, М.М. Рыжак // Теория и практика физической культуры. - 2001. - № 5. - С. 26-39.
9. Реан, А.А., Психология адаптации личности / А.А. Реан, А.Р. Кудашев, А.А. Баранов. – СПб.: «ПРАЙМ-ЕВРОЗНАК», 2006. – 480 с.
10. Церковский, А.Л. Копинг-поведение студентов медицинского вуза / А.Л. Церковский // Вестн. ВГМУ. - 2007. - Т. 6, № 3. - С. 118-127.

Поступила 03.11.2011 г.
Принята в печать 02.12.2011 г.

© ПРИСТУПА В.В., ВАСИЛЕНКО Н.И., 2011

ФАКУЛЬТЕТУ ПОДГОТОВКИ ИНОСТРАННЫХ ГРАЖДАН ВГМУ – 30 ЛЕТ!

ПРИСТУПА В.В., ВАСИЛЕНКО Н.И.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Статья посвящена знаменательной дате – 30-летию со дня образования факультета подготовки иностранных граждан. Освещены основные этапы становления и развития подготовки специалистов медицинского профиля для иностранных государств.

Ключевые слова*: факультет подготовки иностранных граждан, обучение, качество.*

Abstract. This article is devoted to the significant date – the 30th anniversary of the foundation of the overseas students training faculty. The main steps of the formation and development of the training process of specialists in the field of medicine for foreign countries are described herein.

В 2011 г. факультет подготовки иностранных граждан ВГМУ отмечает славный юбилей – 30-летие со дня образования.

Право подготовки медицинских кадров для зарубежных стран Витебский государственный медицинский институт получил в 1981 г., одним из первых в Белоруссии. Доверие вузу было обоснованным. Находясь в системе Министерства здравоохранения СССР, располагая хорошей материально-технической базой и высококвалифицированными кадрами, институт получил признание как вуз, обеспечивающий высокое качество подготовки врачей и провизоров.

Ректор ВГМИ, заслуженный деятель науки БССР, профессор М.Г. Сачек и первый декан, профессор М.А. Никольский вместе со всем коллективом вуза заложили фундамент факультета подготовки иностранных граждан (ФПИГ), когда в стенах института появились первые 52 зарубежных студента, представлявших 21 государство Азии, Африки, Южной Америки. Для обучения их русскому языку была создана кафедра русского языка, которая ныне также отмечает свое 30-летие.

Из года в год рос престиж вуза, увеличивалось количество иностранных студентов и расширялась география представленных стран, постепенно появились новые специальности и формы обучения.

В 1989 г. открылось подготовительное отделение для иностранных граждан. За годы его плодотворной работы (509) слушателей из Египта, Израиля, Ганы, Индии, Иордании, Йемена, Ливана, Ирака, Ирана, Непала, Эфиопии, Камеруна, Марокко, Палестины, Нигерии, Пакистана, Шри-Ланки, Сирии, Сомали,

Адрес для корреспонденции: *210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, факультет подготовки иностранных граждан. Тел. 8 (0212) 24-06-11 – Приступа В.В.*

Вьетнама, Афганистана, Туркменистана и др. стран прошли здесь довузовскую подготовку.

Провизоров для Ливана, Иордании, Сирии, Израиля, Марокко, Палестины, стран ближнего зарубежья институт начал готовить с 1990 года. Первый выпуск магистров фармации состоялся в 1995 году.

В период с 1997 г. по 2004 г. вуз возглавлял доктор медицинских наук, профессор А.Н.Косинец. Под его руководством были проведены глубокие преобразования, равные по своему масштабу появлению высшего учебного заведения нового типа, соответствующего европейским и мировым стандартам.

С получением в 1998-ом году статуса университета открылись новые горизонты и в подготовке специалистов для зарубежных стран. В 2001-ом году начато обучение иностранных граждан по специальности «стоматология», в 2002-ом сделаны первые шаги в подготовке будущих врачей на английском языке. Университетом были разработаны и утверждены новые программы, составлены дополнения к типовым учебным планам для иностранных граждан в соответствии с требованиями ЕСМС. Международный авторитет университета значительно возрос, увеличилось и количество иностранных граждан, желающих получить высшее медицинское образование в ВГМУ.

Постоянно укрепляющаяся материальная база университета открывает огромные перспективы для совершенствования учебного процесса. За последние годы сделано много: построены морфологический корпус и медицинская библиотека, открыты электронные учебные классы, контрольно-аналитическая лаборатория, созданы собственная клиника, производственная аптека и стоматологическая поликлиника. Все это способствует также улучшению качества подготовки специалистов для зарубежных стран.

Преподаватели университета, работающие с иностранными студентами, постоянно повышают свою квалификацию на факультете усовершенствования Российского университета Дружбы народов, в медицинской академии им. И.М.Сеченова, в других вузах России. Договоры о сотрудничестве заключены с Всероссийским центром экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова, вузами Санкт-Петербурга, Кирова, Воронежа, с Познаньской медицинской академией им. К.Марцинковского (Польша), Куньминским медуниверситетом (Китай), университетом медицины и фармации им. Николае Тестеминацу (Молдова) университетом Маймонидес – научный фонд «Филиппе Фиорельино», университетскими клиниками Германии и Литвы.

За 30-летний период существования ФПИГ звание «Доктор медицины» получили

Кафедра русского языка (первый состав)

Работа подготовительного отделения для иностранных граждан

Электронная библиотека университета

Иностранные студенты на занятии

1258, «Магистр фармации» - 262, «Доктор стоматологии» - 26 выпускников университета из 70 стран мира. Работая в клиниках и лабораториях университета, более 200 иностранных граждан прошли обучение в клинической ординатуре или аспирантуре, 31 из них стал кандидатом медицинских наук. Выпускники ФПИГ ВГМУ успешно трудятся в 110 странах мира.

Большой вклад в становление и развитие факультета внесли сотрудники деканата: Ф.И. Высоцкая, Н.В. Пищикова, М.И. Бобкова, стаж работы которых с иностранными студентами составляет более 20 лет, работавшие в разное время в должности зам. декана В.В.Аничкин (с 1987 г. по 1997 г. проректор по международным связям), А.Б. Погребняк, А.В. Фомин, Т.В.Колосова, Е.О.Данченко, В.В. Становенко, Г.Г.Воронов, О.М.Хишова, В.А.Мальков, Е.А.Серак, А.А.Коваленко, В.С.Куницкий; в должности декана – А.А.Пашков, С.А.Сушков, Г.И.Юпатов; в должности проректора по международным связям Н.Г.Луд и Ю.Н.Деркач.

В масштабных достижениях факультета подготовки иностранных граждан невозможно переоценить роль выпускника ВГМИ, бывшего ректора ВГМУ, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Республики Беларусь, ныне председателя Витебского областного исполнительного комитета А.Н.Косинца, нынешнего ректора ВГМУ, профессора В.П.Дейкало, проректора по учебной работе и международным связям, профессора Н.Ю.Коневаловой, руководителей кафедр, клиник и отделов университета.

В библиотеке

Компьютерный класс

Коллектив деканата факультета подготовки иностранных граждан, 2011 г.

Сегодня сотрудники ФПИГ: В.В.Приступа, Ф.И.Высоцкая, О.М.Васильев, М.Ю.Кравченко, А.Н.Толстик, О.А.Ковалевская, Н.Н.Ющенко, Т.Е.Клецкова, М.И.Бобкова, Н.В.Пищикова, Л.В.Каралева – преумножают успехи факультета, реализуют планы на будущее.

Факультет подготовки иностранных граждан в расцвете сил встречает свой юбилей. Администрация, коллектив сотрудников университета, студенты вуза сердечно поздравляют иностранных студентов, деканат факультета, профессорско-преподавательский состав – всех тех, кто сохраняет и укрепляет престиж вуза в деле подготовки специалистов в области медицины для зарубежных стран.

Литература

1. Витебский государственный медицинский университет (1934-2004) / Под ред. А.Н. Косинца. - Витебск: ВГМУ, 2004. – 547 с.

С праздником вас, дорогие друзья!
ВГМУ – alma mater – всегда с вами!
Дальнейшего процветания, творческих успехов, всех земных благ!

Поступила 10.11.2011 г.
Принята в печать 02.12.2011 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 использованой литературы.

Название статьи должно отражать основную идею выполненного исследования, быть по возможности кратким, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

Титульная страница должна содержать: полное название статьи; фамилии и инициалы авторов, их место работы, а также почтовый адрес и телефоны того автора, с кем следует вести редакционную переписку и кому следует отсылать корректуру; сокращенный вариант названия статьи (не более 40 знаков); ключевые слова (не более 6) для составления указателя.

Аннотация на русском и английском языках (100-150 слов) должна содержать: вводную часть, краткое описание методов, результатов исследованиея 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 02.12.2011 г. Формат 1/8.
Бумага типографская №2. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 22,3
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.