

ISSN 1607-9906

ВЕСТНИК

ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Том 11

№ 1

2012



*Ежеквартальный рецензируемый
научно-практический журнал*

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского
университета

Том 11

№1

2012

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал
Основан в 2002 году

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

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

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

Секретариат:

И.А. Бебешко, Л.М. Родкина

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

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

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

ISSN 1607-9906

© Витебский государственный медицинский университет, 2012

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Солкин А.А., Белявский Н.Н., Кузнецов В.И., Николаева А.Г.

Основные механизмы формирования защиты головного мозга при адаптации к гипоксии

Дедуль М.И., Занько Ю.В.

Использование современных технологий контроля качества учебного процесса

Биохимия

Куликов В.А., Гребенников И.Н.

Резольвины, протектины и марецины – новые медиаторы воспаления

Шейбак В.М., Лях И.В., Дорошенко Е.М., Смирнов В.Ю., Могилевец О.Н.

Свободные аминокислоты и их азотсодержащие метаболиты в гипоталамусе крыс при острой интоксикации динилом и их корреляция с аминокислотным спектром плазмы крови

Буянова С.В.

Сравнительная характеристика распределения аторвастатина и его дериватов в составе липопротеиновых комплексов здоровых волонтеров и больных ИБС людей

Гистология, цитология, эмбриология

Зыкова О.С., Соболевская И.С., Мяделец О.Д., Грушин В.Н.

Морфологические особенности распределения свободного холестерина в эпидермисе при псориазе

Патологическая анатомия

Пчельникова Е.Ф., Янковский И.Н., Тишковская Т.В.

Определение гестационного возраста плодов и новорожденных на основе математического анализа их антропометрических показателей

Внутренние болезни

Волкова М.В.

Недифференцированный артрит: возможности прогнозирования исходов на основе оценки сывороточной дезоксирибонуклеазной активности

Гирса В.Н.

Характеристика вариантности билиарной патологии

CONTENTS

Review

6 Solkin A.A., Belyavsky N.N., Kuznetsov V.I., Nikolayeva A.G.

The main mechanisms of brain protection formation under the adaptation to hypoxia

15 Dedul M.I., Zanko Y.V.

Rating system of students' knowledge assessment as one of the optional parameters of the Bologna process

Biochemistry

25 Kulikov V.A., Grebennikov I.N.

Resolvins, protectins and maresins as new mediators of an inflammation

31 Sheybak V.M., Lyakh I.V., Doroshenko E.M., Smirnov V.Y., Mogilevets O.N.

Free amino acids and their nitrogen-containing metabolites in rats' hypothalamus in acute intoxication with dinil and their correlation with amino acid spectrum of blood plasma

36 Buyanova S.V.

The comparative characteristic of atorvastatin and its derivatives distribution in the structure of lipoproteins complexes of healthy volunteers and patients with coronary heart disease

Histology, cytology, embryology

42 Zyкова O.S., Sobolevskaya I.S., Myadelets O.D., Grushin V.N.

Morphologic peculiarities of free cholesterol allocation in epiderm in psoriasis

Pathologic anatomy

48 Pchelnikova E.F., Yankovsky I.N., Tishkovskaya T.V.

Determination of the gestational age of fetuses and newborns on the basis of mathematical analysis of their antropometric values

Internal medicine

55 Volkova M.V.

Undifferentiated arthritis: the possibilities to prognosticate the outcomes on the basis of serum DNase activity assessment

60 Girsа V.N.

Characteristic of variance in biliary pathology

Хирургия

Лызи́ков А.А., Ачи́нович С.Л., Кры́лов Ю.В.
Морфофункциональные аспекты применения глубоких вен для реконструкции аорто-подвздошного сегмента в условиях экспериментальной субкультуральной bacteriemia

Кардиология

Дарниченко А.В.
Оценка исходного состояния перфузии миокарда у больных ишемической болезнью сердца

Лешкевич К.Ф., Ковш Е.В., Белинская Ю.А., Дарниченко А.В.
Стентирование коронарных артерий при использовании стентов с медикаментозным покрытием и без покрытия

Акушерство и гинекология

Дивакова Т.С., Елисеенко Л.Н.
Осложнения лапароскопической хирургии в гинекологической практике

Рождественская Т.А.
Ретроспективный анализ структуры экстрагенитальной патологии у беременных женщин г. Витебска за 2007-2011 годы

Неврология и нейрохирургия

Алексее́нко Ю.В., Ша́рякова Ю.В.
Состояние регуляции сердечного ритма у пациентов с первичными цефалгиями на фоне гипобарической гипокситерапии

Ша́рякова Ю.В.
Влияние гипобарической гипокситерапии на клинические проявления первичных цефалгий и состояние психовегетативной сферы у пациентов молодого возраста

Аллергология и иммунология

Карпук Н.А., Карпук И.Ю., Новиков Д.К., Кубраков К.М.
Применение аппликационных проб для диагностики аллергии у пациентов с непереносимостью никеля

Психиатрия и наркология

Копы́тов А.В., Наконе́чная Е.А., Ситько Л.З., Копы́тов Д.А.
Взаимосвязь нарушений поведения и алкогольной зависимости у подростков и молодых людей мужского пола

Surgery

Lyzikov A.A., Achinovich S.L., Krylov Y.V.
Morphological and functional aspects of femoral veins application for aorto-iliac surgery under conditions of experimental subcultural bacteriemia

Cardiology

Darnichenko A.V.
The evaluation of the initial state of myocardial perfusion in patients with coronary heart disease

Leshkevich K.F., Kovsh E.V., Belinskaya Y.A., Darnichenko A.V.
Stenting of coronary arteries with the use of drug-coated and uncoated stents

Obstetrics and gynecology

Divakova T.S., Eliseyenko L.N.
Laparoscopic surgery complications in gynecologic practice

Rozhdestvenskaya T.A.
Retrospective analysis of the structure of extragenital pathology of pregnant women of Vitebsk for 2007-2011 years

Neurology and neurosurgery

Alekseyenko Y.V., Sharyakova Y.V.
The state of cardiac rhythm regulation in patients with primary cephalalgias against the background of hypobaric hypoxotherapy

Sharyakova Y.V.
The influence of hypobaric hypoxotherapy on clinical manifestations of primary cephalalgias and psychoautonomic features in young patients

Allergology and immunology

Karpuk N.A., Karpuk I.Y., Novikov D.K., Kubrakov K.M.
The use of application tests for the diagnosis of allergy in patients with intolerance to nickel

Psychiatry and narcology

Kopytov A.V., Nakonechnaya E.A., Sitko L.Z., Kopytov D.A.
The interrelationship between the behavior disorders and alcohol dependence in adolescents and young people of male sex

Стоматология

Волкова М.Н., Конопелько Е.А.

Анализ микробного состава поддесневого налета у пациентов с хроническим периодонтитом

Марченко Е.И., Чухрай И.Г., Байтус Н.А.

Остеоинтегрирующие материалы в терапевтической стоматологии

Медицинская психология

Девярых С.Ю.

Содержание и структура образа-стереотипа «пациент» у выпускников медицинского колледжа

Случай из практики

Макаренко Е.В., Пиманов С.И., Чупахина О.П., Шиленок А.В., Кутько С.Е.

Стресс-индуцированная (takotsubo) кардиомиопатия

История

Василенко Н.И., Небылицин Ю.С., Василенко С.Г.

Служение здоровью людей – цель жизни

Пуртов А.В., Петрище Т.Л.

Медицинское обслуживание и лекарственное обеспечение населения Россонского района Витебской области в период вхождения региона в состав Российской империи (1772-1918 гг.)

Юбилей

Ученый, педагог, учитель (к 60-летию заведующего кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, профессора Мядельца Олега Даниловича)

Правила для авторов

Dentistry

138 Volkova M.N., Konopelko E.A.

The analysis of the microbial composition of the subgingival plaque in patients with chronic periodontitis

146 Marchenko E.I., Chukhray I.G., Baytus N.A.

Osteointegrating materials in restorative dentistry

Medical psychology

152 Devyatykh S.Y.

Content and structure of conception-stereotype «patient» in the graduates of medical college

Case from practice

157 Makarenko E.V., Pimanov S.I., Chupakhina O.P., Shilenok A.V., Kutko S.E.

Stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy

History

166 Vasilenko N.I., Nebylitsin Y.S., Vasilenko S.G.

Service to the health of people is the purpose of life

172 Purtov A.V., Petrishche T.L.

Medical service and medication provision of the population of Rossonsky district of Vitebsk region in the period of the district entry into the Russian empire (1772-1918 years)

Jubilee

178 Scientist, educator, teacher (to the 60th anniversary of the head of histology, cytology and embryology chair, Professor Myadelets Oleg Danilovich)

182 Instructions for authors

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЗАЩИТЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ

СОЛКИН А.А.* , БЕЛЯВСКИЙ Н.Н.* , КУЗНЕЦОВ В.И.** , НИКОЛАЕВА А.Г.***

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра неврологии и нейрохирургии* ,
кафедра нормальной физиологии** ,
клиника ВГМУ****

Резюме. В статье показано, что гипоксия вызывает сложную перестройку функционирования различных систем организма, которая направлена на обеспечение доставки к тканям необходимого количества кислорода. Адаптация к гипоксии оказывает существенное влияние на центральную нервную систему, центральную гемодинамику, микроциркуляцию крови в различных органах, кислородный метаболизм, свободнорадикальное окисление липидов, основные ферменты детоксикационных систем и иммунитет. Рассмотрены механизмы влияния адаптации к гипоксии на головной мозг. Установлено, что улучшение мозгового кровообращения является одним из важных защитных эффектов адаптации к гипоксии.

Ключевые слова: адаптация, гипоксия, головной мозг.

Abstract. It has been shown in the article that hypoxia causes a complex restructuring of the functioning of various body systems, which is aimed at the ensurance of the delivery of the required amount of oxygen to the tissues. Adaptation to hypoxia exerts a significant influence on the central nervous system, central hemodynamics, microcirculation of blood in various organs, oxygen metabolism, free radical oxidation of lipids, the main systems detoxification enzymes and immunity. The mechanisms of the effect of adaptation to hypoxia on the brain are considered. The improvement of cerebral circulation was found to be one of the most important protective effects of adaptation to hypoxia.

Гипоксия (от лат. *hypo* – ниже- и *oxygenium* – кислород) – пониженное содержание кислорода в тканях организма, наблюдаемое при его недостатке во вдыхаемом воздухе, а также при некоторых заболеваниях. Гипоксия обычно рассматривается как пато-

логический процесс, и среди медиков существует мнение о том, что кислород всегда полезен, а его недостаток вреден для здоровья человека. Однако еще В.В. Пашутин (1881) указывал, что «состояние гипоксии периодически возникает при естественной деятельности организма». Причинами периодического возникновения физиологической гипоксии В.В. Пашутин считал тяжелую физическую работу и пребывание в горных районах. Позже было показано, что периодическая физиологическая гипоксия развивается не только при интенсив-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра неврологии и нейрохирургии. Тел. раб.: 8 (0212) 22-39-95, тел. моб.: 8 (025) 943-54-03 – Солкин А.А.

ной деятельности какой-либо системы организма, но и в условиях относительного покоя, о чем свидетельствует постоянное наличие молочной кислоты в крови (А.Д. Берштейн, 1965). Следовательно, периодическая гипоксия может возникать как в состоянии покоя, так и при напряжении функций органов и систем, что обуславливает постоянную «тренировку» компенсаторных реакций, обеспечивающих устранение возникшего кислородного голодания. Поскольку кислородное голодание органов и тканей является либо причиной, либо важным механизмом развития патологических состояний, тренировка гипоксией с целью увеличения функциональных резервов компенсаторных антигипоксических реакций должна рассматриваться как один из основных немедикаментозных способов в системе современных методик адаптационной медицины. При этом методика может обозначаться как термином «гипоксическая тренировка», так и «гипокситерапия». Первый используется в случае коррекции состояний здорового человека, а второй – при лечении и реабилитации больных [1].

История применения в лечебных целях горного климата, важнейшим терапевтическим фактором которого является природная гипобарическая гипоксия, насчитывает тысячелетия. Об этом свидетельствуют древнейшие книги индусов, китайцев, трактаты Плуларха, Гиппократ, Парацельса и другие источники. Горноклиматическое лечение – мягкое, физиологичное и при некоторых заболеваниях очень эффективное, поскольку используется целая гамма природных лечебных факторов, действующих на весь организм в целом [2]. Гипобарическая гипокситерапия (ГБТ) осуществляется также в стационарных или передвижных барокамерах, в которых уменьшение содержания кислорода во вдыхаемом воздухе создается за счет снижения барометрического давления («подъема» на высоту). Нормобарическая гипокситерапия осуществляется с использованием гипоксических (со сниженным содержанием кислорода) газовых смесей (кислорода и азота), подаваемых для дыхания (через систему трубопроводов и кислородную маску) из баллонов (дыхательных мешков) или

от гипоксикаторов – специальных приборов, способных точно дозировать содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси. В настоящее время используется газовая гипоксическая смесь с содержанием кислорода (10-12%) и различные временные промежутки (интервалы) ее воздействия. Интервальная нормобарическая гипокситерапия (ИНГ) лишена ряда недостатков, присущих гипобарической гипокситерапии в условиях барокамеры (побочное действие на организм разреженной атмосферы, возможность баротравмы, возбуждение барорецепторов, клаустрофобия и т. д.). По данным Плахатнюк В. И. и соавторов, пониженная переносимость нормобарической гипоксии отмечалась в 3,7 раза реже, чем гипобарической [3]. При использовании ИНГ имеется возможность строгой дозировки лечебного фактора и адекватного непосредственного контроля функционального состояния пациента.

Цель работы – рассмотреть механизмы влияния адаптации к гипоксии на головной мозг.

Механизмы гипокситерапии

В организме гипоксия вызывает сложную перестройку функционирования различных систем, которая направлена на обеспечение доставки к тканям необходимого количества кислорода, а также вызывает приспособительные изменения тканей к функционированию в условиях кислородной недостаточности. В основе этих реакций лежат механизмы, обеспечивающие достаточное поступление кислорода в организм при его дефиците в окружающей среде, поступление кислорода к жизненно важным органам в условиях гипоксемии, способность тканей утилизировать кислород при его низком напряжении, поддерживать образование АТФ методом субстратного фосфорилирования за счет гликолиза [2, 4, 5].

При адаптации к гипоксии в организме увеличивается секреция эритропоэтинов, которые стимулируют эритропоэз в красном костном мозге, что приводит к увеличению количества эритроцитов и повышению концен-

трации гемоглобина, увеличивается способность гемоглобина связывать кислород в легких и отдавать его периферическим тканям. Помимо типичного для взрослого организма гемоглобина А (HbA), появляется эмбриональный гемоглобин F (HbF), обладающий большим сродством к кислороду и способный присоединять его при более низком напряжении кислорода в альвеолярном воздухе. Это способствует повышению мощности кислород-транспортной системы (возрастанию кислородной емкости крови), что приводит к увеличению физической работоспособности или аэробной мощности нагрузки [6, 7, 8]. Повышается содержание в эритроците 2,3-дифосфоглицерата, способствующего освобождению кислорода из комплекса с гемоглобином в тканях. Увеличение кислородной емкости крови дополняется повышением концентрации в миокарде и скелетных мышцах мышечного белка – миоглобина, способного переносить кислород в зоне более низкого парциального давления, чем гемоглобин [9].

В легких увеличивается дыхательная поверхность и количество альвеол, увеличивается масса дыхательных мышц, происходит гипертрофия нейронов дыхательного центра. В результате чего повышается эффективность вентиляционной функции легких [10, 11, 12].

Интервальная гипоксическая тренировка индуцирует экспрессию HSP 70 в клетках альвеолярного эпителия типа II. Протеины теплового шока (HSP) защищают клетки и органы против оксидантов, окиси азота, фактора некроза опухоли, эндотоксина [13].

Адаптация к гипоксии приводит к уменьшению гипер- и дислипидемии. В экспериментальных условиях было показано, что у адаптированных животных, получавших гиперхолестериновую диету, достоверно снижался уровень холестерина по сравнению с неадаптированными животными [14]. Также показано, что адаптация к периодической гипоксии больных с инфарктом миокарда приводит к достоверному снижению уровня общего холестерина, триацилглицеридов и индекса атерогенности [15].

Монооксигеназная система печени реагирует на адаптацию к барокамерной гипок-

сии снижением ферментативной активности цитохрома P-450, амидопирин-N-диметилазы и анилин-о-гидроксилазы. Известно, что эта система имеет сходство по ряду функциональных характеристик с иммунной системой, и между ними существуют реципрокные взаимодействия. Так, индукторы цитохрома P-450 проявляют ингибирующий эффект на иммунную систему, а стимуляторы иммунитета угнетают монооксигеназную активность. Биологический смысл взаимоотношений этих двух систем пока неясен. Можно предположить, что снижение активности P-450 сопровождается повышением иммунитета, которое отмечено при адаптации к гипоксии [16].

При адаптации к периодической гипоксии повышается активность антиоксидантной системы, являющейся главной системой защиты клеточных мембран, – снижается активность перекисного окисления липидов в мембранах клеток (увеличивается активность антиоксидантных ферментов каталазы и супероксиддисмутазы, снижается концентрация малонового диальдегида). Это приводит к уменьшению проницаемости клеточных мембран и улучшению работы ферментных систем клеток. Также при адаптации к гипоксии повышается устойчивость кальциевого насоса к действию продуктов перекисного окисления липидов [17, 18]. Позже было показано, что даже двухнедельная адаптация крыс к периодической гипоксии вызывала некоторую активацию свободнорадикального окисления и более выраженное повышение мощности эндогенной антиоксидантной системы. Повидимому, эти изменения имеют значение для развития хорошо известных профилактических и лечебных эффектов адаптации к периодической гипоксии [19].

Было изучено влияние периодической гипоксии на активность антиоксидантных ферментов в крови больных с дисциркуляторной энцефалопатией. После 10-дневной адаптации к гипоксии снизились общая окислительная активность и содержание веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, тогда как активность супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы в эритроцитах увеличилась. Полученные результаты

показали возможность коррекции нарушенного окислительного гомеостаза с помощью адаптации к гипоксии [20].

Адаптация организма к факторам среды, в том числе и адаптация к гипоксии, характеризуется постепенным угасанием стресс-реакции и формированием защитных эффектов [21]. Установлено, что опосредованное N-метил-D-аспартат (NMDA) нейротоксическое повреждение мозга усиливается при хроническом введении высоких доз важнейшего стресс-гормона кортикостерона, тогда как введение низких доз кортикостерона, имитирующее адаптацию к умеренному стрессу, уменьшает инициируемую NMDA нейродегенерацию [22].

При адаптации к гипоксии и физическим тренировкам происходит более выраженное усиление продукции окиси азота (NO) [23]. При обоих этих видах адаптации стимулирование синтеза NO, очевидно, происходит главным образом за счет повышения активности и экспрессии эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOS) [24, 25, 26]. Это явление может играть роль в хорошо известном профилактическом и лечебном действии адаптации при сердечно-сосудистых заболеваниях, сопровождающихся дисфункцией эндотелия. В то же время, адаптация к факторам среды, стимулирующая синтез эндотелиального NO, эффективно предупреждает гиперпродукцию NO и ограничивает ее неблагоприятные последствия [23].

В основе одновременной адаптационной защиты от гиперпродукции и дефицита NO могут лежать два механизма. Во-первых, гиперпродукция NO ограничивается самим NO по механизму отрицательной обратной связи [27]. Поэтому предварительное усиление синтеза NO, вызванное адаптацией, может играть роль в адаптационном предупреждении гиперпродукции NO. Во-вторых, разные типы адаптации закономерно сопровождаются формированием в стенке сосудов так называемого депо NO, которое представляет собой NO-содержащие комплексы [28, 29]. Физиологические эксперименты показали, что формирование депо NO, по-видимому, является адаптивной реакцией, направленной на защиту организма от токсического действия

избытка NO. В то же время, депо NO может служить в качестве дополнительного неферментативного источника свободного NO, который в определенной степени компенсирует его дефицит [29].

Влияние адаптации к гипоксии на головной мозг

Улучшение мозгового кровообращения является одним из важных защитных эффектов адаптации к гипоксии. В основе этого эффекта лежит не только стимулирование синтеза NO, но также увеличение плотности сосудов, которое наблюдается при адаптации к гипобарической гипоксии во многих органах, включая головной мозг [30, 31], и наиболее выражено это в коре, стриатуме и гиппокампе [32].

Эта неоваскуляризация объясняется активацией фактора транскрипции, индуцируемого гипоксией (HIF-1). Фактор был открыт в начале 90-х годов, он функционирует как главный регулятор кислородного гомеостаза, с помощью которого организм, отвечая на тканевую гипоксию, контролирует экспрессию белков, ответственных за механизм доставки кислорода в клетку, т.е. регулирует адаптивные ответы клетки на изменения оксигенации тканей [33]. В настоящее время для HIF-1 идентифицировано более 60 прямых генов-мишеней. Все они способствуют улучшению доставки кислорода (эритропоэза, ангиогенеза), метаболической адаптации (транспорту глюкозы, усилению гликолитической продукции АТФ, ионному транспорту) и клеточной пролиферации. Продукты регулируемых HIF-1 генов-мишеней действуют на разных функциональных уровнях. Конечным результатом такой активации является увеличение поступления O_2 в клетку [34].

Кроме HIF, недавно открыты и другие транскрипционные факторы, чувствительные к гипоксии, такие, как металло-транскрипционный фактор (metal transcription factor-1 – MTF-1), ядерный фактор κB (nuclear factor – NF- κB), c-Fos и c-Jun и т.д. [35].

В центральной нервной системе также происходит структурная перестройка. Активи-

зируется биосинтез нуклеиновых кислот и белка в нейронах и глиальных клетках головного мозга, наблюдается гипертрофия этих нейронов и увеличение активности ферментов и количества митохондрий. Эта активация синтеза нуклеиновых кислот и белка наиболее выражена в коре больших полушарий, где концентрация РНК возрастает на 50%, а синтез белка – в 2 раза. После адаптации к гипоксии при электронной микроскопии соматосенсорной коры мозга кошки происходило увеличение плотности шипиков дендритов пирамидных нейронов, усложнение шипикового аппарата, увеличение протяженности активных синаптических контактов и электронной плотности областей матрикса цитоплазмы нейронов [17]. Данные структурные изменения проявляются совершенствованием функционирования ЦНС, прежде всего условно-рефлекторной деятельности: происходит ускорение выработки и увеличение степени сохранности условных рефлексов. При этом изменяется поведение животных в конфликтных ситуациях: так, крысы приобретают способность осуществлять жизненно необходимый пищевой рефлекс при такой же силе электроболевого раздражения, которая ранее заставляла их отойти от поилки. У адаптированных крыс увеличивается резистентность к эпилептогенному действию сильного звукового раздражителя и соответственно исчезает «аудиогенная эпилепсия» [10].

Анализ электроэнцефалограмм, зафиксированных во время дыхания газовой гипоксической смесью с 10% содержанием кислорода (срочная адаптация), выявил умеренные генерализованные изменения, характеризующиеся как медленное волнообразное торможение. При долговременной адаптации к гипоксии описано стимулирующее действие газовой гипоксической смеси с 10% содержанием кислорода на кору больших полушарий, что проявляется активизацией центральной нервной системы [36]. Т.Г. Урманчеева и В.А. Хасабова в эксперименте с вживленными в мозг обезьян электродами показали, что лобная кора, гиппокамп и гипоталамус являются структурами, наиболее чувствительными к снижению кислорода [37]. Следует полагать,

что названные образования – зоны приложения гипоксического воздействия в головном мозге. Учитывая, что кора и лимбическая система – это высшие звенья центральной нервной системы, организующие ответные реакции на эмоциональное воздействие, можно обосновать положительное влияние прерывистой нормобарической гипоксии на психоэмоциональные реакции индивидуума. После длительной периодической адаптации к недостатку кислорода в экстремальных условиях выявлено нивелирование различий по порогам агрессивности в группах с низкой и высокой устойчивостью к гипоксии. У высокоустойчивых крыс отмечено улучшение выполнения задачи. У низкоустойчивых – наблюдались наиболее выраженные и длительные изменения электроэнцефалограммы неокортекса и древнего мозга [38].

Таким образом, увеличиваются функциональные возможности головного мозга, что проявляется увеличением умственной работоспособности, улучшением процессов перехода информации из кратковременной памяти в долговременную и повышением устойчивости мозга к воздействию экстремальных факторов (переутомление, эпилептогены и т.д.). Кроме того, адаптация к гипоксии активирует стресслимитирующие системы мозга (ГАМК-ергическую, серотонинергическую, систему эндогенных опиоидных пептидов), что обеспечивает защиту организма от повреждающих факторов различной этиологии [39].

При низкочастотном импульсно-гипоксическом (НИГ) режиме адаптации в нервной ткани происходит активизация целого ряда различных по скорости и энергоемкости физиологических процессов, в том числе процессов энергопродукции и энергопотребления в нервных клетках. Об энергопродукции нейронов *in vivo* можно судить по динамике напряжения кислорода (P_{O_2}), а биоэлектрические потенциалы являются показателями энергопотребления: для нейронов – это импульсная электрическая активность (ИЭА), а для ткани коры головного мозга – это амплитуда (σ) электрокортикограммы (ЭКоГ). Под влиянием сеансов НИГ в нейронах и нервной ткани сомоторной зоны коры головного мозга жи-

вотных все функциональные алгоритмы ($Р_{O_2}$, ИЭА, σ) приобрели устойчивую направленность, обеспечивающую значительный перевес энергопродукции над энергопотреблением. В пользу этого говорит тот факт, что в нервных клетках адаптированных животных уровень $Р_{O_2}$ на «высоте» 10 км остается в 2,13 раза выше по сравнению с контрольным, а уровень энергопотребления в клетках (по ИЭА) снижается в 2,05 раза. В целом для нервной ткани энергопотребление (по σ) снижается в 8,6 раза. В результате этого повышается надежность кислородного гомеостаза нейронов, что обеспечивает адаптированным животным большую выживаемость в условиях глубокой гипоксии (10 км «высоты») [40].

При адаптации к гипоксии происходит стимулирование синтеза мелатонина. Этот эффект связан со структурными изменениями в эпифизе, который является главным источником мелатонина [41]. Известно, что мелатонин с высокой эффективностью ограничивает оксидативные повреждения центральной нервной системы, что связано с его способностью действовать как непрямой антиоксидант. Кроме того, мелатонин стимулирует различные антиоксидантные ферменты [42] и способен защищать нейроны за счет своих антиамилоидогенных свойств [43].

Под действием длительной адаптации к периодической гипоксии увеличивается активность ключевого фермента дыхательной цепи НАДФН-цитохром С-оксидоредуктазы. Снижается его сродство к НАДФН, что повышает устойчивость митохондрий к кислороду. Это имеет значение при восстановлении кровотока, когда высок риск реперфузионных повреждений. При снижении интенсивности окислительных процессов отмечена более эффективная работа дыхательной цепи – «парадоксальный эффект» адаптации к гипоксии [44].

Установлено, что ответная реакция организма на однократную гипоксическую тренировку, проводимую в режимах умеренной (10% O_2) гипобарической, нормобарической и интервальной гипоксии, развивается по типу прекондicionирования. Механизмы, ответственные за формирование срочной адаптации, активируются в гипоксический период.

Наличие периодической оксигенации не только задерживает, но и угнетает этот процесс. Однако при курсовом применении гипоксических тренировок оксигенированные интервалы ослабляют эффект гипоксии и предотвращают возможность передозировки раздражающего фактора, т.е. выполняют регуляторную, нормирующую роль. Поэтому гипоксическая терапия в режиме интервальной гипоксии оптимизирует условия, необходимые для формирования долгосрочной адаптации [45].

В недавно опубликованных работах было показано, что прекондicionирование с использованием трехкратной умеренной гипобарической гипоксии – гипоксическое прекондicionирование (ГП) – повышает толерантность уязвимых нейронов мозга к тяжелой гипоксии и другим повреждающим факторам. Методами иммуноцитохимии выявлено, что ГП повышает иммунореактивность к NF- κ B (nuclear factor kappaB) и фосфорилированному CREB (c-AMP response element binding protein) в CA1-CA4 полях гиппокампа и зубчатой извилине, а также способствует повышению экспрессии этих транскрипционных факторов в гиппокампе прекондicionированных крыс через 3-24 ч после тяжелой гипобарической гипоксии. Данные свидетельствуют о вовлечении NF- κ B и CREB в механизмы формирования толерантности мозга, активируемые ГП [46].

Молекулярные механизмы, обеспечивающие нейропротекцию при гипоксическом воздействии, включают индукцию антиоксидантов, в том числе митохондриальной марганец зависимой супероксиддисмутазы (Mn-SOD). Ранее было показано, что содержание Mn-SOD в нейронах гиппокампа несколько повышается к 3-му часу после тяжелой гипобарической гипоксии (ТГ). Предварительное прекондicionирование тремя сеансами умеренной гипобарической гипоксией существенно усиливало экспрессию Mn-SOD в областях CA2 и CA3 гиппокампа, но не в CA1 и DG по сравнению с непрекондicionированными животными. Было проведено иммуноцитохимическое исследование собственного влияния ГП на экспрессию Mn-SOD в гиппокампе крыс. Показано, что к 24 ч после трех

сеансов ГП (то есть к началу действия ТГ) иммунореактивность к Mn-SOD была повышена в CA1 и DG, но не в CA2 и CA3. Таким образом, эффект прекондиционирования на экспрессию Mn-SOD после ТГ проявляется в тех областях гиппокампа, в которых ГП-воздействие само по себе не вызывает увеличения экспрессии этого белка. Следовательно, нейропротективный эффект прекондиционирования на ранних сроках после ТГ связан не с накоплением в ходе прекондиционирования Mn-SOD, а с модификацией самой реакции на тяжелую гипоксию [47].

У адаптированного к гипоксии организма происходит перестройка симпатoadrenalовой системы, которая характеризуется гипертрофией симпатических нейронов, увеличением синтеза катехоламинов и запасов катехоламинов в надпочечниках, а также повышением адренореактивности сердца. Таким образом, происходит увеличение резервной мощности симпатической нервной системы. Показано, что курс интервальной гипоксической тренировки также приводил к повышению мощности механизмов вегетативной регуляции функций сердца в состоянии покоя за счет увеличения активности парасимпатического звена автономной нервной системы, а также вызывал оптимизирующие эффекты на степень сдвигов показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) при моделируемой острой гипоксии. Гипоксическое прекондиционирование способствовало повышению устойчивости организма к условиям моделируемой острой гипоксии, что проявлялось в менее выраженной степени десатурации гемоглобина и меньшем приросте частоты сердечных сокращений. Установлено, что тренирующие эффекты курса интервальной гипоксической тренировки более выражены в группе лиц, имеющих исходно низкую устойчивость к гипоксическому фактору в сравнении с испытуемыми, устойчивыми к острой гипоксии [48].

Заключение

Таким образом, адаптация к гипоксии оказывает существенное влияние на централь-

ную нервную систему, центральную гемодинамику, микроциркуляцию крови в различных органах, кислородный метаболизм, свободно-радикальное окисление липидов, основные ферменты детоксикационных систем и иммунитет. При этом компенсаторные реакции при гипокситерапии направлены в основном на:

1. Уменьшение артериальной гипоксемии и поддержание скорости поступления кислорода в легкие и альвеолы на уровне, близком к нормоксическому, путем увеличения минутного объема дыхания, повышения доли альвеолярной вентиляции, возрастания диффузионной способности легких, уменьшения шунтирования крови в легких;

2. Повышение скорости массопереноса кислорода артериальной кровью от легких к тканям путем увеличения кислородной емкости крови и объемного кровотока;

3. Обеспечение клеток необходимым количеством кислорода путем усиления микроциркуляции крови в тканях, укорочения расстояния диффузии кислорода из крови микрососудов в клетки и увеличения запасов кислорода за счет прироста содержания миоглобина в мышцах;

4. Повышение способности утилизировать кислород путем увеличения количества митохондрий, их дыхательных ансамблей, активности дыхательных ферментов и антиоксидантной системы.

Литература

1. Игнатенко, Г. Современные возможности адаптационной медицины / Г. Игнатенко // Здоров'я України [Электронный ресурс]. – 2008. – Режим доступа: <http://health-ua.com/articles/2798.html>. – Дата доступа: 20.11.2011.
2. Агаджанян, Н. А. Горы и резистентность организма / Н. А. Агаджанян, М. М. Миррахимов. – М.: Наука, 1970. – 182 с.
3. Плахатнюк, В. И. Изучение устойчивости организма человека к умеренной гипоксии / В. И. Плахатнюк, М. П. Вавилов // Использование газовых гипоксических смесей для оптимизации лучевой терапии злокачественных новообразований: сб. ст. – Обнинск, 1984. – С. 85–87.
4. Агаджанян, Н. А. Организм и газовая среда обитания / Н. А. Агаджанян. – М.: Медицина, 1972. – 248 с.
5. Закощиков, К. Ф. Гипокситерапия – «Горный воздух» / К. Ф. Закощиков, С. О. Катин. – М.: «Бумаж-

- ная галерея», 2002. – 64 с.
6. Шмидт-Нильсен, К. Физиология животных: приспособление и среда: в 2 кн. / К. Шмидт-Нильсен. – М.: Мир, 1982. – Т. 1. – 414 с.
 7. Powell, F. L. Physiologic effects of intermittent normobaric hypoxia / F. L. Powell, N. Garcia // *High Alt Med Biol.* – 2000. – Vol. 1, № 2. – P. 125–136.
 8. Intermittent hypobaric hypoxia stimulates erythropoiesis and improves aerobic capacity / F. A. Rodrigues [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 1999. – Vol. 31, № 2. – P. 264–268.
 9. Бельченко, Л. А. Адаптация человека и животных к гипоксии разного происхождения / Л. А. Бельченко // *Спорс. образоват. журн.* – 2001. – Т. 7, № 7. – С. 33–39.
 10. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике / Ф. З. Меерсон [и др.]. – М.: Наука, 1989. – 70 с.
 11. Влияние моделирования условий горного климата на общую и регионарную вентиляцию легких / В. А. Березовский [и др.] // *Кислородное голодание и способы коррекции гипоксии: сб. науч. ст.* – Киев: Наук. думка, 1990. – С. 68–75.
 12. Состояние центрального звена регуляции дыхания у людей до и после воздействия прерывистой нормобарической гипоксии / М. И. Левашов [и др.] // *Физиол. журн.* – 1996. – Т. 42, № 3–4. – С. 19–20.
 13. Meerson, F.Z. Differences in adaptive stabilization of structures in response to stress and hypoxia relate with the accumulation of hsp 70 isoforms / F. Z. Meerson, I. Yu. Malyshev, A. V. Zamotrinsky // *Mol. Cell Biochem.* – 1992. – Vol. 111. – P. 87–95.
 14. Kitaev, M. I. Effects of hypoxic hypoxia on development of atherosclerosis in rabbits / M. I. Kitaev, K. A. Aitbaev, V. T. Liantsev // *Aviakosm. Ecol. Med.* – 1999. – Vol. 33, № 5. – P. 54–57.
 15. Прокофьев, А. Б. Влияние курса адаптации к действию периодической гипоксии на липидный спектр сыворотки крови у больных инфарктом миокарда / А. Б. Прокофьев, А. Н. Тиньков, А. А. Никоноров // *Hypoxia Medical J.* – 2005. – Vol. 13, № 3–4. – С. 55–58.
 16. Михалкина, Н.И. Реакция неспецифического иммунитета на действие гипоксии / Н. И. Михалкина, Е. Г. Закрешев // *Эколого-физиол. проблемы адаптации: VII Всерос. симп. / Рос. ун-т Дружбы народов.* – М., 1994. – С. 187.
 17. Меерсон, Ф. З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации / Ф. З. Меерсон. – М.: *Hypoxia Medical*, 1993. – 331 с.
 18. Сазонтова, Т. Г. Адаптация к периодической гипоксии и диете с омега-3- полиненасыщенными жирными кислотами повышает устойчивость Ca^{2+} транспорта саркоплазматического ретикула миокарда к свободнорадикальному окислению / Т. Г. Сазонтова, Ю. В. Архипенко, Ф. З. Меерсон // *Бюл. экспер. биол. и мед.* – 1995. – Т. 120. – С. 42–45.
 19. Intracellular generation and accumulation of amyloid beta-peptide terminating at amino acid 42 / C. Wild-Bode [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 272. – P. 16085–16088.
 20. Бачурин, С. О. Медицинская химия направленного поиска препаратов для лечения и предупреждения нейродегенеративных заболеваний на примере болезни Альцгеймера / С.О. Бачурин // *Нейродегенеративные болезни и старение* / И. А. Завалишин, Н. Н. Яхно, С. И. Гаврилова; под. ред. И. А. Завалишина, Н. Н. Яхно, С. И. Гавриловой. – М., 2001. – С. 399–454.
 21. Meerson, F. Z. Adaptation, stress and prophylaxis / F. Z. Meerson. – Berlin: Springer-Verlag, 1984. – 329 p.
 22. Chronic corticosterone administration dose-dependently modulates Abeta (1-42)- and NMDA-induced neurodegeneration in rat magnocellular nucleus basalis / I. Abraham [et al.] // *J. Neuroendocrinol.* – 2000. – Vol. 12. – P. 486–494.
 23. Manukhina, E.B. Role of nitric oxide in protective effects of adaptation / E. B. Manukhina, I. Yu. Malyshev // *Adaptation biology and medicine* / Eds. J. Moravec, N. Takeda, P.K. Singal. – New Delhi, Narosa Publishing House, 2002. – Vol. 3. – P. 312–327.
 24. Cellermaier, D. S. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? / D. S. Cellermaier // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 30. – P. 325–353.
 25. Gielen, S. Exercise training in coronary artery disease and coronary vasomotion / S. Gielen, G. Schuter, R. Hambrecht // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. E1–E6.
 26. Hypoxia potentiates nitric oxide synthesis and transiently increases cytosolic calcium level in pulmonary artery endothelial cells / V. Hampl [et al.] // *Eur. Resp. J.* – 1995. – Vol. 8. – P. 515–522.
 27. Colasanti, M. The dual personality of NO / M. Colasanti, H. Suzuki // *TIPS.* – 2000. – Vol. 21. – P. 249–252.
 28. Ванин, А. Ф. Динитрозольные комплексы железа и S-нитрозотиолы - две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах / А. Ф. Ванин // *Биохимия.* – 1998. – Т. 63, № 7. – С. 924–938.
 29. Депонирование оксида азота в сердечно-сосудистой системе / Е. Б. Манухина [и др.] // *Известия АН. Сер. биол.* – 2002. – № 5. – С. 585–596.
 30. Манухина, Е. Б. Изменение плотности сосудистой сети поверхности коры головного мозга у крыс при экспериментальной гипертензии и адаптации к высоте / Е. Б. Манухина, И. А. Соколова, И. М. Родионов // *Кардиология.* – 1982. – № 10. – С. 118–119.
 31. LaManna, J. C. Brain adaptation to chronic hypobaric hypoxia in rats / J. C. LaManna, L. M. Vendel, R. M. Farrell // *J. Appl. Physiol.* – 1992. – Vol. 72. – P. 2238–2243.
 32. Cerebral angiogenesis triggered by severe chronic hypoxia displays regional differences / S. Patt [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 1997. – Vol. 17. – P. 801–806.
 33. Рациональная нейропротекция / И. Ф. Беленичев [и др.]. – Донецк: издатель А. Ю. Заславский, 2009. – С. 21–31.

34. Risau, W. Mechanisms of angiogenesis / W. Risau // *Nature*. – 1997. – Vol. 386. – P. 671–674.
35. Activation of metallothionein gene expression by hypoxia involves metal response elements and metal transcription factor-1 / B. J. Murphy [et al.] // *Cancer Res.* – 1999. – Vol. 59, № 6. – P. 1315–1322.
36. Караш, Ю. М. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации / Ю. М. Караш, Р. Б. Стрелков, А. Л. Чижов. – М.: Медицина, 1988. – 351с.
37. Урманчеева, Т. Г. Эффекты хронической электростимуляции вентромедиальной области гипоталамуса у обезьян / Т. Г. Урманчеева, В. А. Хасабова / Нормобар. гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации: сб. ст.; под ред. Ю. М. Караша, Р. Б. Стрелкова, А. Я. Чижова. – М.: Медицина, 1988. – 351с.
38. Нейрофизиологические механизмы адаптации к гипоксии ЦНС животных с разной устойчивостью к недостатку кислорода / С. В. Крапивин [и др.] // Эколого-физиол. проблемы адаптации: VII Всерос. симп. / Рос. ун-т Дружбы народов. – М., 1994. – С. 128–129.
39. Нормобарическая гипокситерапия (метод «Горный воздух»): монография / Н. А. Агаджанян [и др.]; под ред. Н. А. Агаджаняна. – М.: Изд-во РУДН, 1994. – 95 с.
40. Нейросинергетические механизмы кислородного гомеостаза коры головного мозга при дефиците кислорода / М. Т. Шаов [и др.] // Успехи соврем. естествознания. – 2004. – № 3. – С. 46.
41. Plasma melatonin, pinealocyte morphology, and surface receptors/antigen expression on macrophages/microglia in the pineal gland following a highaltitude exposure / C. Kaur [et al.] // *J. Neurosci. Res.* – 2002. – Vol. 67. – P. 533–543.
42. Melatonin as a pharmacological agent against neuronal loss in experimental models of Huntington's disease, Alzheimer's disease and parkinsonism / R. J. Reiter [et al.] // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1999. – Vol. 890. – P. 471–485.
43. The heat shock/oxidative stress connection. Relevance to Alzheimer disease / M. A. Pappolla [et al.] // *Mol. Chem. Neuropathol.* – 1996. – Vol. 28. – P. 21–34.
44. Лебкова, Н. П. Реакция гепатоцитов беременных крыс на прерывистую нормобарическую гипоксию / Н. П. Лебкова, А. Л. Чижов // Интервальная гипоксическая тренировка (эффективность, механизмы действия): сб. ст. – Киев, 1992. – С. 122–124.
45. Лукьянова, Л. Д. Закономерности формирования резистентности организма при разных режимах гипоксического преко кондиционирования: роль гипоксического периода и реоксигенации / Л. Д. Лукьянова, Э. Л. Германова, Р. А. Копаладзе // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2009. – № 4. – С. 380–384.
46. Влияние умеренной гипобарической гипоксии в режиме преко кондиционирования на экспрессию транскрипционных факторов pCREB И NF-kB в гиппокампе мозга крыс до и после тяжелой гипоксии / М. О. Самойлов [и др.] // Морфология. – 2009. – № 6. – С. 38–42.
47. Влияние преко кондиционирования умеренной гипобарической гипоксией на экспрессию Mn-супероксиддисмутазы в гиппокампе крыс / М. О. Самойлов [и др.] // Нейрохимия. – 2007. – № 3. – С. 218–223.
48. Глазачев, О. С. Динамика показателей вегетативной реактивности и устойчивости к острой дозированной гипоксии в курсе интервальной гипоксической тренировки / О. С. Глазачев, О. В. Бобылева // Физиология человека. – 2007. – № 2. – С. 81–89.

*Поступила 25.11.2011 г.
Принята в печать 02.03.2012 г.*

© ДЕДУЛЬ М.И., ЗАНЬКО Ю.В., 2012

РЕЙТИНГОВАЯ СИСТЕМА ОЦЕНКИ ЗНАНИЙ СТУДЕНТОВ КАК ОДИН ИЗ ФАКУЛЬТАТИВНЫХ ПАРАМЕТРОВ БОЛОНСКОГО ПРОЦЕССА

ДЕДУЛЬ М.И., ЗАНЬКО Ю.В.

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

Резюме. Проблематика Болонского процесса в Республике Беларусь стала одной из самых популярных тем, которой посвящаются семинары, круглые столы, монографии, статьи. Первоначально Республика Беларусь оказалась в стороне от данного процесса. Однако в 2010 году наша страна официально объявила о намерении присоединиться к Болонскому процессу и подписать в 2012 г. Болонскую Декларацию.

Уже на современном этапе многие ВУЗы нашей страны начали поэтапное внедрение отдельных векторных направлений Болонского процесса в систему высшего профессионального образования. В частности вводится двухуровневая система образования, рейтинговая оценка знаний и т.п.

Для более эффективной, гибкой, качественной и стимулирующей оценки знаний студентов высшие учебные заведения вводят параллельные системы оценки (к ним относится рейтинговая и модульно – рейтинговая оценка знаний студентов), которые активно используются в европейской системе образования. Данная система получила реальное отражение в разработанном положении о проведении текущего контроля успеваемости, посещаемости занятий, промежуточной аттестации студентов и соответственно в системе высшего медицинского образования нашего ВУЗа.

Ключевые слова: Болонский процесс, рейтинговая оценка знаний студентов, текущий контроль успеваемости студентов.

Abstract. The issues of the Bologna process in the Republic of Belarus have become one of the most popular topics to which seminars, round-table conferences, monographs and articles are devoted. Initially, the Republic of Belarus stayed away from the given process. Nevertheless in 2010 our country officially announced its intention to join the Bologna process and sign the Bologna Declaration in 2012.

At present many universities in our country began «step-by-step» introduction of some principles of the Bologna process into the system of higher professional education. In particular, a two-level educational system, rating knowledge assessment, etc. are being introduced.

For a more efficient, flexible, qualitative and incentive assesment of the university students' knowledge, special attention in higher educational establishments is paid to the introduction of parallel evaluation systems including rating and modular-rating systems of students' knowledge assessment which are actively used in the European educational system. At our university this system was actually reflected in the elaborated regulations of current monitoring of students' academic achievements (final and interim) and their attendance of practical classes and lectures.

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии, тел.моб.: +375 (29) 510-28-84 – Дедуль М.И.

Современное образование - фундаментальная основа человеческой жизнедеятельности, выступающая как интегральная, обобщающая ценность духовной культуры. Наряду с политической и правовой культурой образование формирует эстетические и нравственные черты личности в неразрывной связи с жизнью общества. Целью функционирования социального института образования в обществе является формирование интеллектуально-нравственного потенциала нации. Эффективность функционирования социального института образования необходимо изучать с позиций комплексного подхода, который предполагает учет многообразия разнокачественных субъектов образования и системы их взаимосвязей и управления.

Личность по отношению к институтам государства - всегда объект воздействия. Долгое время государство практиковало ресурсный подход к собственному населению, управление системой образования было подчинено идее воспитания работника, профессионала с минимальным учетом индивидуальности, в то время как на современном этапе образование приобретает характер целенаправленной непрерывной (в течение всей жизни) деятельности личности, ориентированной на использование образовательной системы, образовательной среды в целях самосовершенствования, удовлетворения индивидуальных образовательных потребностей. Формируются субъект-субъектные связи между участниками образовательной деятельности [21].

Развитие системы высшего профессионального образования в нашей стране детерминировано мировыми тенденциями глобализации. Республика Беларусь принимает активное участие в создании единого международного образовательного пространства. Начиная с 90-х годов XX в., в нашей стране осуществляется широкая модернизация национальной системы образования, направленная на ее демократизацию и развитие «как открытой государственно-общественной системы».

В 2010 г. Республики Беларусь официально объявила о намерении присоединения к

Болонскому процессу, в рамках которого с 2012 г. предстоит осуществить реформирование национального образования с целью продвижения его к открытости европейскому сообществу и интеграции в общеевропейскую систему образования [7, 13].

Социальная проблема модернизации национального института образования заключается в гармонизации целей, содержания и способов образовательной деятельности с изменившимися общественными потребностями и условиями.

Экономическая проблема модернизации состоит в обеспечении эффективного функционирования института образования в социальном и экономическом пространстве Республики Беларусь и создании условий для формирования конкурентоспособного рынка экспортных образовательных услуг белорусских вузов в мире и, в частности, в европейском политическом и территориальном пространстве, для чего необходимо структуру высшего образования обозначить в единицах европейского измерения (образовательных уровнях, кредитах, компетенциях и пр.). Совмещение интересов внешних и внутренних направлено на реорганизацию системы профессионального высшего образования в Республике Беларусь с учетом положений Болонской декларации.

В последние несколько лет вузовскую общественность Республики Беларусь живо интересуют проблемы, связанные с возможной ролью общеевропейского движения, известного под именем «Болонского процесса», в модернизации национальной высшей школы [18, 23].

Основная цель данной статьи – это проведение обзора литературных данных, касающихся истории развития Болонского процесса, основных целей, положений Болонской декларации, анализ данных о реальных шагах, предпринятых в Республике Беларусь по присоединению к Болонскому процессу, а также о внедрении в систему высшего профессионального образования нашего ВУЗа рейтинговой оценки знаний студентов как одного из факультативных параметров Болонского процесса.

1. История Болонского процесса

Объединение высшей школы в европейских странах назрело довольно давно, еще в середине XX столетия, в связи с тем, что оно стало неконкурентоспособным по сравнению с американским [1, 2, 3, 6]. Попытки совершенствования европейского образования по единым стандартам начались с 1957 года, когда было подписано Римское соглашение, в котором ставились принципиально новые задачи: приведение национальных законодательств в сфере образования к общеевропейским нормам, расширение доступа к высшему образованию, повышение академической мобильности студентов и их востребованности на рынке труда, создание долгосрочных систем обучения.

Со временем эти идеи были развиты в решениях конференций министров образования европейских стран (1971, 1976), в Маастрихтском договоре (1992). В дальнейшем под эгидой ЕС, Совета Европы внедрялись разнообразные программы [4, 8, 9, 11].

В истории Болонского процесса можно выделить три этапа:

- предыстория: от Великой Хартии Университетов (1988 г.) до Болонской декларации;
- начало: Болонская декларация (1999 г.);
- развитие: после Болонской декларации.

Идеи создания европейского университетского сообщества и единого европейского пространства высшего образования исходят от старейшего в Италии и во всей Европе Болонского университета. Еще в 1986 году, готовясь к своему 900-летию, он обратился ко всем университетам Европы с предложением принять Великую Хартию Университетов - *Magna Charta Universitatum*. Идея была с энтузиазмом подхвачена, и во время юбилейных торжеств в 1988 году этот документ, провозглашающий универсальные и непреходящие ценности университетского образования, а также необходимость тесных связей между ними, был подписан ректорами 80 вузов [14, 19, 22, 25, 30].

Постепенно процесс европейской интеграции высшего образования стал поднимать-

ся с университетского на государственный уровень. В 1998 г. в Париже в стенах знаменитого Сорбонского университета, также во время празднования его юбилея, состоялось совещание министров образования четырех стран (Франция, Великобритания, Германия, Италия). Подписанная ими Сорбонская декларация «О гармонизации архитектуры европейской системы высшего образования» впервые обосновала стратегическую цель создания зоны европейского высшего образования и ускорила дальнейшее развитие событий [2, 3, 31].

Уже в следующем 1999 году на родине *Magna Charta*, в г. Болонье (Италия), состоялась историческая первая конференция тридцати европейских министров, отвечающих за образование. Принятая ими декларация «Зона европейского высшего образования» определила основные цели, ведущие к достижению сопоставимости и, в конечном счете, гармонизации национальных образовательных систем высшего образования в странах Европы. С этой декларации и начинается собственно Болонский процесс.

В дальнейшем встречи европейских министров образования стали регулярными с интервалом в два года, каждый раз к Болонскому процессу присоединялись новые страны. В 2001 году министров принимала Прага, в 2003 году - Берлин. Число участников достигло сорока, в том числе Россия, подписавшая Болонскую декларацию в ходе берлинской конференции. Четвертая встреча состоялась в мае 2005 г. в норвежском городе Бергене. Здесь о вступлении в Болонский процесс заявили пять республик бывшего Советского Союза. Последняя встреча состоялась в 2007 г. в Лондоне [19, 30, 31].

Кроме рубежных конференций министров, в рамках Болонского процесса проводится ряд международных мероприятий, посвященных его отдельным аспектам. Вся университетская Европа пришла в движение, намереваясь успешно завершить создание единого образовательного пространства к установленному Болонской декларацией сроку.

На сегодняшний день 40 стран принимают участие в Болонском процессе [1, 4, 19].

2. Болонский процесс. Основные цели

Болонский процесс - процесс создания единого европейского пространства высшего образования. Он является ярким проявлением интеграционных тенденций, которые интенсивно развиваются в этой части света в последние годы. Европа все более ощущает себя единым целым: создано общее экономическое пространство, открылись границы, введена единая валюта, формируется общеевропейский рынок труда. В этих условиях пестрота систем высшего образования, несопоставимость присваиваемых квалификаций тормозят мобильность квалифицированной рабочей силы [1, 2, 3, 4].

Официальной датой Болонского процесса принято считать 19 июня 1999 года, когда в г. Болонье на специальной конференции министры образования 29 европейских государств приняли декларацию «Зона европейского высшего образования», или Болонскую декларацию. Болонский процесс открыт для присоединения других стран. В дальнейшем межправительственные встречи проходили в Праге (2001), Берлине (2003), Бергене (2005) и Лондоне (2007). В настоящее время Болонский процесс объединяет 46 стран.

Страны - участницы Болонского процесса после подписания Болонской Декларации принимают на себя определённые обязательства [11, 14, 19].

Некоторые обязательства ограничены сроками:

- * С 2005 года начата бесплатная выдача всем выпускникам вузов стран-участниц Болонского процесса европейские приложения единого образца к дипломам бакалавра и магистра.

- * До 2010 г. реформировать национальные системы образования в соответствии с основными требованиями Болонского процесса.

Рекомендательные параметры Болонского процесса:

- * Единые европейские оценки.
- * Мобильность студентов.
- * Социальная поддержка малообеспеченных студентов.

- * Образование в течение всей жизни.

Факультативные параметры Болонского процесса:

- * Гармонизация содержания образования по направлениям подготовки.

- * Нелинейные траектории обучения студентов, курсы по выбору.

- * Модульная система оценки знаний студентов.

- * Дистанционное обучение, электронные курсы.

- * Академические рейтинги студентов и преподавателей.

Основные цели Болонского процесса:

- построение европейской зоны высшего образования как ключевого направления развития мобильности граждан с возможностью трудоустройства;

- формирование и укрепление интеллектуального, культурного, социального и научно-технического потенциала Европы; повышение престижности в мире европейской высшей школы;

- обеспечение конкурентоспособности европейских вузов с другими системами образования в борьбе за студентов, деньги, влияние; достижение большей совместимости и сравнимости национальных систем высшего образования; повышение качества образования;

- повышение центральной роли университетов в развитии европейских культурных ценностей, в которой университеты рассматриваются как носители европейского сознания [1, 2, 4, 6].

Участники Болонского процесса

Участниками Болонского процесса являются: Австрия, Азербайджан, Албания, Андорра, Армения, Бельгия, Болгария, Босния и Герцеговина, Ватикан, Великобритания, Венгрия, Германия, Греция, Грузия, Дания, Ирландия, Исландия, Испания, Италия, Кипр, Латвия, Литва, Лихтенштейн, Люксембург, Македония, Мальта, Молдавия, Нидерланды, Норвегия, Польша, Португалия, Россия, Румыния, Сербия, Словения, Словакия, Турция, Украина, Финляндия, Франция, Хорватия, Черногория, Чехия, Швейцария, Швеция, Эстония [1, 2, 4].

3. Основные положения Болонской декларации

Цель Болонской декларации - установление европейской зоны высшего образования, а также активизация европейской системы высшего образования в мировом масштабе [1, 4, 6, 8, 9].

Декларация содержит шесть ключевых положений:

1. Трудоустройство выпускников. Одним из важных положений Болонского процесса является ориентация высших учебных заведений на конечный результат: знания выпускников должны быть применимы и использованы на пользу как народа своей страны, так и других стран Европы. Академические степени и другие квалификации должны быть востребованы на европейском рынке труда, профессиональное признание квалификаций следует упростить и облегчить. Для признания квалификаций, присвоенных определенным вузом, планируется повсеместно использовать приложения к диплому, рекомендованные ЮНЕСКО [1, 4].

Четкая унификация студенческих документов, подтверждающих уровень и качество усвоенных знаний, для сопоставления высшего образования в различных странах. Такие меры должны обеспечить занятость европейских граждан с высшим образованием и международную конкурентоспособность европейского высшего образования [6, 9].

* Приложение выдаётся по запросу студента бесплатно.

* Приложение заполняется на языке страны базового вуза и на одном из распространенных европейских языков (как правило, английском).

* Приложение должно иметь строго регламентированную форму и состоять из восьми разделов.

2. Двухуровневая система высшего образования. Базового и последиplomного (бакалавриат и магистратура). Первый цикл длится не менее трех лет. Второй должен вести к получению степени магистра или степени доктора.

Большой проблемой во многих странах стал чрезмерно избыточный перечень специ-

альностей и специализаций, причем как в Европе, так и в других странах СНГ. Существуют также значительные различия между учеными степенями, получаемыми в университетах и академиях. Для обеспечения стандартизации степеней и специализаций планируется перейти на двухуровневую систему образовательно-квалификационных уровней: бакалавр и магистр. Бакалавр - это специалист, который может работать по специальности или продолжить образование, перейдя на вторую ступень - в магистратуру. Степень магистра предполагает наличие более глубоких фундаментальных знаний студента и ориентирует его на научную карьеру. Обучение на первом цикле должно составлять 3-4, на втором - 1-2 года. Последиplomное образование осуществляется в докторантуре, что дает возможность получить ученую степень доктора наук после 7-8-летнего обучения. В странах-участницах Болонского процесса должна быть одна докторская степень, например доктор философии в соответствующих сферах знаний - естественные науки, социо-гуманитарные, экономические и пр. [11, 19].

3. Учреждение кредитной системы по Европейской кредитно - трансфертной системе (ECTS). Кредитами называются условные единицы, в которых определяется объем образования. За каждой такой единицей стоит определенное количество усвоенных понятий, связей между понятиями, наработанные навыки, то есть общая трудоемкость полученных знаний и умений, включая самостоятельную работу студентов и сдачу ими промежуточных и итоговых экзаменов, другие виды учебной работы. Для получения европейского диплома бакалавра требуется накопить 180-240 часов кредитов, а степени магистра - дополнительно 60-120 часов. Именно систему кредитов рассматривают как средство повышения мобильности студентов при переходе с одной учебной программы на другую, включая программы последиplomного образования. ECTS станет многоцелевым инструментом признания и мобильности студента, средством реформирования учебных программ, а также средством передачи кредитов высшим учебным заведениям других стран. Аккумулирую-

щая кредитная система дает возможность учесть все достижения студента, не только учебную нагрузку, но и участие его в научных исследованиях, конференциях, предметных олимпиадах и т.д. В отдельных странах как условие начисления кредитов выдвигают следующее требование: учебная нагрузка должна включать 50% и более самостоятельной работы студента. Благодаря накопительной системе кредитов студент сможет поступить в университет одной страны, а окончить его в другой; сменить в процессе обучения университет или избранную специальность; закончить обучение на любом этапе, получив степень бакалавра или магистра, продолжить образование в удобный для себя период жизни [12, 20, 27].

4. Существенно развить мобильность учащихся (на базе выполнения двух предыдущих пунктов). Расширить мобильность преподавательского и иного персонала путем зачета периода времени, затраченного ими на работу в европейском регионе. Установить стандарты транснационального образования. Для осознания и утверждения конкурентоспособности своих знаний и умений каждый студент должен иметь возможность хотя бы короткое время обучаться и стажироваться за рубежом, а благодаря этому в основном вузе он может сократить количество часов, посвященных изучению иностранных языков. Мобильности студентов способствует целенаправленная подготовка к сдаче языковых тестов типа TOEFL, тестов для поступления в магистратуру по экономике GRE, менеджменту GMAT и прочих [22, 25, 30, 31].

5. Приведение высшего образования в различных странах к единым стандартам. Это касается разработки сходных учебных планов, тренингов, исследований [6, 8].

6. Внедрение в жизнь концепции непрерывного (пожизненного) обучения, которое позволяет человеку получить в течение жизни несколько дипломов и ученых степеней, а университету - значительно улучшить финансово-материальное обеспечение за счет предоставления информационно-материальной базы для желающих продолжить обучение. В основе этой концепции лежит идея LLL (Life

Long Learning) - образования, соразмеримого со всей протяженностью жизни [1, 4, 6].

4. О вступлении Республики Беларусь в Болонский процесс

30 сентября 2010 г. приказом Министерства образования Республики Беларусь № 636 «О межведомственной группе по осуществлению принципов Болонской декларации в системе высшего образования Республики Беларусь» утвержден состав межведомственной группы и установлен предмет ее деятельности. Также данным приказом утверждены Рабочий план по присоединению Республики Беларусь к Европейскому пространству высшего образования и Рабочий план по реализации принципов Болонской декларации и коммюнике, принятых в ходе заседаний министров образования государств-участников Болонского процесса в период 1999-2010 гг., в системе высшего образования Республики Беларусь [7, 13].

Межведомственная группа успешно функционирует: подготовлено и размещено на интернет-ресурсе Министерства образования методическое пособие для высших учебных заведений с разъяснением требований документов Болонского процесса; периодически публикуются аналитические и концептуальные материалы по проблематике Болонского процесса в журнале «Высшая школа», республиканских газетах; усовершенствован веб-сайт с информацией о состоянии реализации положений Болонской декларации в системе высшего образования Республики Беларусь; изучен зарубежный опыт использования систем зачетных образовательных единиц для определения трудоемкости образовательных программ и учебной деятельности студентов; проанализирован опыт нострификации в государствах-участниках Болонского процесса, которые присоединились к Лиссабонской конвенции, для реализации в национальной практике признания иностранных документов об образовании [18, 23].

Министерством образования подготовлен англоязычный пакет информационно-организационных материалов и заявка на

вступление Республики Беларусь в Болонский процесс для направления в соответствующие структуры, управляющие Болонским процессом. Заявка на вступление Республики Беларусь в Болонский процесс и национальный отчет о состоянии и развитии высшего образования Республики Беларусь направлены в Болонский секретариат, а также министрам образования тех стран, которые на протяжении 2011-2012 гг. возглавляют Болонский процесс: Азербайджан, Армения, Венгрия, Дания, Польша и Румыния [7, 18].

Анализ юридических и иных аспектов Болонской декларации и ряда последовавших за ней коммюнике совещаний министров образования стран-участниц подтверждает, что Республика Беларусь, вступив в Болонский процесс, не будет иметь юридических обязательств по внесению не отвечающих национальным интересам изменений в структуру, организационные подходы и содержание высшего образования. Основные изменения системы высшего образования, которые определены внедрением ряда принципов Болонской декларации (введение многоуровневой системы образования, компетентностная модель выпускника, сокращение сроков подготовки специалистов и т.д.) для Республики Беларусь уже завершены, исходя из потребностей развития национальной экономики и социальной сферы страны [13, 23].

На данный момент присоединение Республики Беларусь к Болонскому процессу потребует от страны минимальных организационных мероприятий, реализация которых, вне привязки к Болонскому процессу, предусмотрена современным этапом развития национальной системы высшего образования, а именно:

- законодательное закрепление кредитно-модульной системы организации учебного процесса;
- внедрение системы оценки трудоемкости образовательных программ с использованием системы зачетных единиц по типу ECTS;
- внедрение нового образца приложения к диплому о высшем образовании, совместимого с образцом, разработанным ЮНЕСКО/Советом Европы (Diploma Supplement);

– формирование системы менеджмента качества высшего образования, удовлетворяющей всем требованиям международных стандартов серии ISO 9001 [7].

Реализация всех поставленных задач по присоединению Республики Беларусь к Болонскому процессу осуществляется под непосредственным руководством Министерства образования Республики Беларусь, при участии представителей межведомственной группы по осуществлению Болонских принципов в Беларуси, Национального офиса Темпус в Республике Беларусь и активной вовлеченности в этот процесс вузовского сообщества [7].

5. Рейтинговая система оценки знаний студентов как один из факультативных параметров Болонского процесса

Как уже было сказано выше, к факультативным параметрам Болонского процесса относятся: гармонизация содержания образования по направлениям подготовки; нелинейные траектории обучения студентов, курсы по выбору; модульно-рейтинговая система оценки знаний; дистанционное обучение, электронные курсы; академические рейтинги преподавателей.

В частности, для более эффективной, гибкой, качественной и стимулирующей оценки знаний студентов высшие учебные заведения Республики Беларусь вводят параллельные системы оценки (к ним относится рейтинговая и модульно – рейтинговая оценка знаний студентов), которые активно используются в европейской системе образования.

Данная система получила реальное отражение в системе высшего профессионального образования УО ВГМУ. Так, в 2011 г. рядом авторов, совместно с учебным отделом университета, было разработано и утверждено Приказом Ректора УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» от 15.06.2011 г. № 254-уч., методическое пособие для студентов и преподавателей «Контроль качества учебного процесса» [16]. В данном методическом пособии изложены следующие положения:

– «Положение о проведении текущего контроля успеваемости, посещаемости занятий, промежуточной аттестации студентов УО ВГМУ»;

– «Положение о рейтинговой системе оценки знаний студентов УО ВГМУ»;

– «Положение о рейтинговой системе оценки деятельности профессорско-преподавательского состава УО ВГМУ»;

– «Положение о дипломных работах»;

В «Положении о рейтинговой системе оценки знаний студентов УО ВГМУ» приведены формы модульно-рейтинговой оценки знаний студентов с подробным описанием процедуры расчета различных составляющих рейтинговой оценки.

Помимо «Положения о рейтинговой системе оценки знаний студентов УО ВГМУ» в данном методическом пособии представлено разработанное авторами как результирующий этап внедрения системы оценки знаний студентов «Положение о проведении текущего контроля успеваемости, посещаемости занятий, промежуточной аттестации студентов УО ВГМУ» [16]. Мы приводим некоторые выдержки из данного положения:

«Общие положения. Формами проверки успешного выполнения и усвоения студентами учебного материала (лекций, семинарских, лабораторных и практических занятий) в соответствии с государственными требованиями к минимуму содержания и уровню подготовки выпускников по направлениям (специальностям) высшего профессионального образования являются текущий контроль успеваемости и промежуточная аттестация (зачеты и экзамены, рейтинговая оценка знаний, система академических кредитов)».

«1. Текущий контроль успеваемости. Текущий контроль успеваемости призван контролировать и оценивать с помощью собеседования, тестов, контрольных заданий и работ, домашних заданий и т.п. уровень знаний и степень усвоения студентами учебного материала соответствующей дисциплины по мере ее изучения. Формой текущего контроля знаний на лабораторных и практических занятиях являются входной и выходной контроль. Основу оценки составляет выходной

контроль, включающий проверку знаний и практических навыков. Результаты текущего контроля успеваемости выставляются преподавателями в журнал учета занятий. Не менее 50% лучших оценок вносятся в специально разработанную рейтинговую ведомость и являются основой текущего рейтинга студента. По результатам итоговой оценки каждого занятия, посещения лекций и занятий формируется текущий рейтинг; по результатам сдачи коллоквиума, контрольной, итоговой работы – модульный рейтинг».

«5. Промежуточная аттестация 5.1 Зачеты. Зачеты служат формой оценки усвоения учебного материала дисциплин, а также выполнения программ учебной и производственной практики. Зачеты могут быть дифференцированными (с оценкой) и недифференцированными. Форма и сроки проведения зачетов устанавливаются рабочими учебными планами. Зачеты проводятся по окончании изучения дисциплины путем опроса (в устной или письменной форме). Студентам с высоким уровнем рейтинговой оценки знаний по соответствующей дисциплине (90% и более) преподаватель может поставить зачет без опроса».

«Дифференцированные зачеты сдаются в 2 этапа: I этап – практические навыки, II этап – устное собеседование. Оценка выставляется как среднее арифметическое по результатам I, II этапа и рубежного рейтинга студента».

«5.2 Экзамены». «Экзамены проводятся в 3 этапа:

I этап – компьютерное тестирование, проводится во время семестра (допускаются все студенты);

II этап – практические навыки, проводится во время семестра (допускаются студенты, не имеющие неотработанных пропусков занятий);

III этап – устное собеседование, проводится по расписанию экзаменов во время сессии (допускаются студенты, получившие зачет)».

«Итоговая оценка выставляется как среднее арифметическое оценок по II и III этапам экзамена и рейтинговой оценки знаний и умений, переведенной в 10-балльную шкалу оценки.

Студенты, получившие высокую рейтинговую оценку знаний по изучаемой дисциплине (90% и выше), сдавшие тесты с первого раза на 90% и выше, получившие 9–10 баллов с первого раза по практическим навыкам, имеют право претендовать на освобождение от устного собеседования с соответствующей оценкой знаний. Решение в каждом отдельном случае принимает академическая комиссия» [16].

Таким образом, внедрение модульно-рейтинговой системы оценки знаний студентов в образовательный процесс УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» и включение её в качестве одной из составляющих итоговой оценки дает возможность контролировать процесс овладения учебным материалом, создает выгодные условия для учета индивидуальных особенностей студента, содействует систематическому усвоению знаний студентами, способствует повышению мотивации студентов к освоению профессиональных программ на базе более высокой дифференциации оценки результатов их работы.

Заключение

В заключение, рассматривая теоретический аспект Болонского процесса, целесообразно заметить, что еще до официального присоединения Республики Беларусь к Болонской декларации в высшей школе страны началось движение в сторону международных стандартов профессионального образования.

В вузах Республики Беларусь реализуются отдельные факультативные параметры Болонской декларации: рейтинговая и модульно-рейтинговая оценка знаний студентов и преподавателей, дистанционные образовательные технологии и т.п.

Внедрение модульно-рейтинговой системы оценки знаний студентов в практику высшего профессионального образования на примере УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» отражает происходящие в нашей стране процессы реформирования, унификации, инновационного развития системы высшего

образования Республики Беларусь в рамках векторных направлений Болонского процесса, создает благоприятные условия для учета индивидуальных особенностей студентов и содействует формированию у них профессиональных компетенций.

Литература

1. Байденко, В.И. Болонский процесс. Курс лекций. - Изд-во Логос - М.: 2004. - 208 с.
2. Болонский процесс: нарастающая динамика и многообразие (документы международных форумов и мнения европейских экспертов) / Под научной редакцией проф. В.И. Байденко. М., 2002. - 409 с.
3. Болонский процесс [Электронный ресурс]. – 2011. Режим доступа: <http://bologna.owwz.de/project-team.html?&L=3> – дата доступа: 01.02.2012.
4. Болонский процесс: европейское высшее образование – Информационный бюллетень №4, выпуск №7 от 13.03.03 // Издательство ВГМУ, Витебск, 2003 г. – С.36.
5. Василюк, Я.В. Внедрение инновационных форм организации обучения студентов – обязательное условие подготовки высококвалифицированных специалистов / Я.В. Василюк // Высшая школа: Проблемы и перспективы. 8 Международная научно- методическая конференция. Вып. 1. – Мн.: - С. 249-251.
6. Вербицкая, Л. А., Касевич, В. Б. О модернизации российской высшей школы: сегодняшние проблемы и возможные решения // Вопросы образования. — 2005. — № 4.
7. Оптимизация содержания социально-гуманитарного образования в вузах Белоруссии и России в контексте Болонского процесса. – 2011. Режим доступа: soyuz.by/sm.aspx?guid=103144 – дата доступа: 05.02.2012.
8. Давыдов, Ю.С. Болонский процесс и Российские реалии - М.: МПСИ, 2004. – 78 с.
9. Добрынин, М.А. Болонская декларация как фактор формирования европейского образовательного пространства / М.А. Добрынин // Педагогика. - 2006. - № 9. - С.103-108.
10. Горбачев, В.В. Модульно-рейтинговая система в образовательной деятельности вузов: практическое пособие для организаторов учебно-воспитательной работы и преподавателей / В.В. Горбачев, Н.Н. Добролюбов // Мн.: УМЦ Минсельхозпрода РБ. – 2004. – 28 с.
11. Геворкян, Е. Н., Матова, Г. Н. Болонский процесс и сотрудничество в области обеспечения качества образования: опыт Российской Федерации // Вопросы образования. — 2005. — № 4.
12. Жученко, А.А., Исоньков, Ж.В. Европейская система зачетного перевода (ECTS) // Материалы для участников работ по внедрению ECTS в учебный процесс. - Екатеринбург, 2005. – С. 79-95.

13. Жук, А.И. Высшее образование Республики Беларусь: от Болонского процесса к Европейскому пространству высшего образования // *Высшая школа*. – 2010. – № 5.
14. Касевич, В.Б., Светлов Р.В., Петров А.В., Цыб А.А.. Болонский процесс в вопросах и ответах. - Изд-во С.-Петерб. Ун-та, 2004. - 108 с.
15. Косинец, А. Н. Инновационное образование – главный ресурс конкурентоспособной экономики государства / А. Н. Косинец // *Сб.* – 2007. – 30 окт. – С. 11-14.
16. Контроль качества учебного процесса // Дедуль М.И., Величинская О.Г., Городецкая И.В., Моисеев Д.В., Чернявский Ю.П., Хромченков А.П., Щупакова А.Н./ Методическое пособие. Утв. ЦУМС ВГМУ – Витебск: ВГМУ, 2011. – 58 с.
17. Козлов, В.А. Результаты внедрения рейтинговой системы оценки знаний в учебный процесс / В.А. Козлов, А.В. Голенков, Г.Д. Аникин // *Известия Российской академии образования*. – 2002. – № 1. – С. 85–89.
18. К вопросу о вступлении Республики Беларусь в Болонский процесс [Электронный ресурс]. – 2011. Режим доступа: edubelarus.info/uploads/ehea/analiz.pdf – дата доступа: 01.02.2012.
19. Лукичев, Г. А. Развитие образования в государствах-участниках Болонского процесса // *Высшее образование сегодня*. — 2003. — № 8.
20. Монастырская, Т.И. Оценка нагрузки студентов в рамках европейской системы зачетных единиц [Текст] /Т.И.Монастырская, В.Шатц// *Высшее образование сегодня*. - 2009. - №6. - С. 8-13. - [Европейская система перевода кредитов (ECTS)].
21. Мижевич, О.М. Европейское сотрудничество в области высшего образования: опыт и перспективы// *Инновационные технологии в бизнес-образовании: сборник научных статей Международного весеннего форума: в 2 ч. / редкол.: С.Н. Лебедева, Л.В. Мисникова, Г.С. Митюрич*. – Гомель: учреждение образования «Белорусский торгово-экономический университет потребительской кооперации», 2008. – Ч.2. – С. 169–174.
22. О реализации принципов Болонской декларации в Поморском университете [Электронный ресурс]. – 2004. Режим доступа: www.pomorsu.ru/_doc/quality/normativ/26_02_04.pdf – дата доступа: 05.02.2012.
23. О вступлении Республики Беларусь в Болонский процесс [Электронный ресурс]. – 2011. Режим доступа: edubelarus.info/uploads/ehea/report_01_2011.pdf – дата доступа: 05.02.2012.
24. Павлов, Н. Контроль знаний студентов / Н. Павлов [и др.]// *Высшее образование в России*. – 2000 г. – № 1. – С. 116-122.
25. Печончик, Т., Игнатович А. Болонский процесс: к Болонье через хутор Михайловский // *Зеркало недели*. - 14-20 апреля 2007 года. - Ресурсы Интернет. - <http://www.gotostudy.com.ua/news/292.html>.
26. Положение о рейтинговой системе оценки знаний, умений и навыков студентов в УО «Белорусский государственный экономический университет» (БГЭУ) [Электронный ресурс]. – 2008. Режим доступа: <http://www.bseu.by/russian/student/rejting.htm>. – дата доступа: 05.02.2012.
27. Проблемы внедрения системы ECTS в Украине. - Юридический сайт будущих адвокатов. - Ресурсы Интернет. - <http://peak.at.ua/blog/2008-11-21-1>.
28. Сарвида, Е.И. Опыт применения блочно-модульной технологии обучения /Е.И.Сарвида // *Перспективы развития высшей школы*. – Гродно. – 2008. – С. 60-62.
29. Сергеенкова, В.В. Управляемая самостоятельная работа студентов. Модульно-рейтинговая и рейтинговая система / В.В.Сергеенкова // - Мн.: РИВШ. – 2005. – 125 с.
30. Шадриков, В.Д. Государственные образовательные стандарты высшего профессионального образования и Болонский процесс / В.Д. Шадриков // *Вопр. образования*. – 2004 – С.34-49.
31. Фрид, Й. Частное высшее образование в Европе : сравнительный анализ с точки зрения целей Болонского процесса / Йохен Фрид, Анна Гласс, Бернд Баумгартл // *Высш. образование сегодня*. – 2007. – № 2. – С. 26-30.
32. Якимов, А. Н. Роль рейтингового контроля в повышении качества вузовского образования / А. Н. Якимов, Н. К. Юрков, В. Я. Баннов // *Университетское образование: Сб. статей 12-й Международной научно-методической конференции (9-10 апреля 2008 г.)* / Пенза: Изд-во Пенз. гос. ун-та – 2008 г. – С. 496-498.

Поступила 08.02.2012 г.

Принята в печать 02.03.2012 г.

РЕЗОЛЬВИНЫ, ПРОТЕКТИНЫ И МАРЕЗИНЫ – НОВЫЕ МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

КУЛИКОВ В.А., ГРЕБЕННИКОВ И.Н.

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

Резюме. Разрешение острого воспаления, ранее рассматриваемое как пассивный процесс, сегодня расценивается как активный процесс, протекающий с участием многих эндогенных медиаторов. Недавно идентифицированные липидные медиаторы – резольвины, протектины и марезины, синтезируемые из ω -3 полиненасыщенных жирных кислот, являются активными участниками фазы разрешения острого воспаления. В настоящем обзоре суммированы данные о строении, биосинтезе и биологическом действии этих новых медиаторов.

Ключевые слова: резольвины, протектины и марезины.

Abstract. The resolution of acute inflammation earlier considered as a passive process is regarded today as an active process developing with the participation of numerous endogenous mediators. Recently identified lipid mediators – resolvins, protectins and maresins, synthesized from ω -3 polyunsaturated fatty acids, are active participants of the phase of the outcome of acute inflammation. In the present review data about the structure, biosynthesis and biological action of these new mediators are summed up.

Острое воспаление, развивающееся в ответ на инфекцию или тканевое повреждение, характеризуется классической пентадой Галена-Цельса (rubor, calor, tumor, dolor et functio laesa). На тканевом уровне острый воспалительный процесс характеризуется усилением кровотока вследствие вазодилатации, повышением сосудистой проницаемости, накоплением в очаге воспаления лейкоцитов. Выделяют три возможных варианта

исхода острого воспаления: 1) переход в хроническое воспаление; 2) формирование рубца; 3) полное разрешение воспалительного процесса [1]. Разрешение острого воспаления – сложный процесс и включает в себя несколько этапов: 1) прекращение инфильтрации очага воспаления полиморфно-ядерными лейкоцитами; 2) восстановление сосудистой проницаемости; 3) гибель полиморфно-ядерных лейкоцитов (главным образом путем апоптоза); 4) нефлогенное привлечение в очаг воспаления моноцитов; 5) фагоцитоз макрофагами апоптотических полиморфно-ядерных лейкоцитов, микробов и некротического дет-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра общей и клинической биохимии, тел. 8 (0212) 37-24-52 – Куликов В.А.

рита [2-4]. Как только число полиморфно-ядерных лейкоцитов в очаге воспаления снижается, падает уровень провоспалительных цитокинов и изменяется метаболизм полиненасыщенных жирных кислот. Происходит переключение биосинтетических путей их метаболизма от синтеза провоспалительных липидных медиаторов (лейкотриенов и простагландинов) к образованию таких противовоспалительных липидных медиаторов, как липоксины, резольвины, протектины и марезины [5, 6].

Липоксины – первое идентифицированное семейство липидных медиаторов с противовоспалительным действием, известно с 1984 года и описано достаточно хорошо [1]. Открытие в 2000-2002 годах новых медиаторов, образующихся из ω -3 полиненасыщенных жирных кислот и обладающих сходным с липоксинами биологическим действием, дало мощный толчок к новым научным исследованиям молекулярных механизмов воспаления и противовоспалительного действия ω -3 полиненасыщенных жирных кислот.

Цель настоящего обзора – сфокусировать быстро растущий объем научной информации об образовании и биологическом действии но-

вых липидных медиаторов острого воспаления – резольвинах, протектинах и марезинах.

Резольвины

Резольвины – небольшие липидные молекулы, синтезирующиеся из главных ω -3 полиненасыщенных жирных кислот: эйкозапентаеновой (С 20:5, ЭПК) и докозагексаеновой (С 22:6, ДГК).

Резольвины впервые были идентифицированы в 2000 году при экспериментальном воспалении у мышей с использованием методов липидомики (жидкостная хроматография в сочетании с tandemной масс-спектрометрией) и биометриотики [7]. Термин «резольвины» отражает их участие в качестве продуктов фазы разрешения острого воспаления (от англ. resolution phase interaction products).

Резольвины подразделяются на резольвины Е-серии (образуются из ЭПК), Д-серии (образуются из ДГК) и эимеры этих классов резольвинов, образующихся при ингибировании циклооксигеназы аспирином (рис. 1).

Е-серия резольвинов включает в себя резольвин Е1 (РЕ1) и резольвин Е2 (РЕ2). Образование РЕ1 происходит при развитии ост-

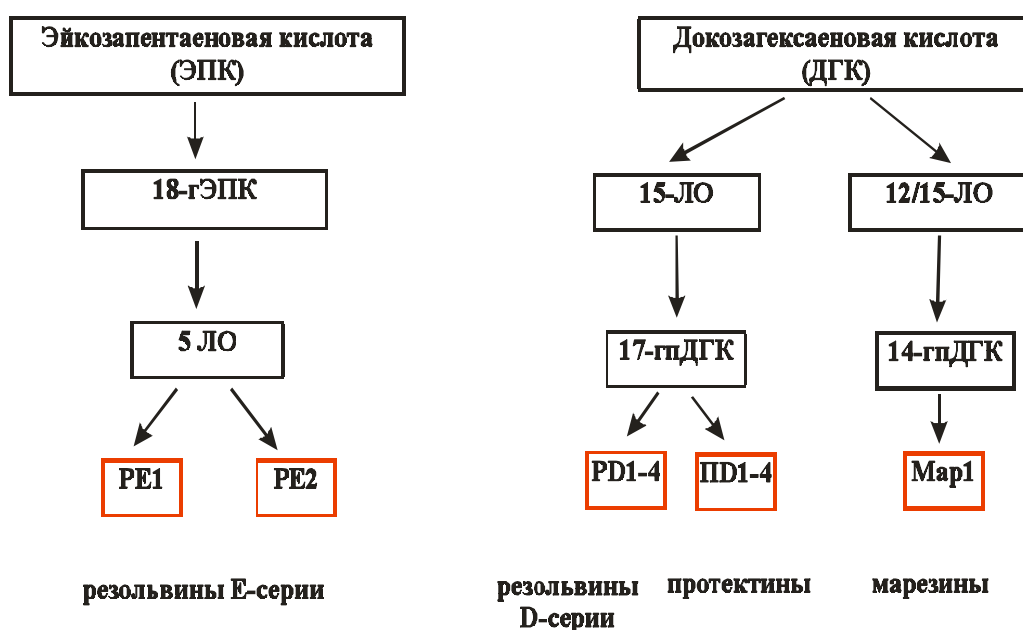


Рис. 1. Схема синтеза резольвинов, протектинов и марезинов: гЭПК – гидроксиэйкозапентаеновая кислота, гпДГК – гидропероксидокозагексаеновая кислота, ЛО – липоксигеназа.

рого воспаления, когда эндотелиальные клетки взаимодействуют с лейкоцитами. Так, в присутствии аспирина эндотелиоциты могут ферментативно превращать ЭПК в 18R-гидроксиэйкозапентаеновую кислоту (18R-гидрокси-ЭПК) посредством действия циклоксигеназы 2 (ЦОГ-2). Аспирин ацетилюет ЦОГ-2 и ацетилированный фермент не может генерировать простагландины, но может превращать ЭПК в 18R-гидрокси-ЭПК, предшественник резольвина E1. Затем 18R-гидрокси-ЭПК высвобождается из эндотелиоцитов и быстро превращается с помощью 5-липоксигеназы нейтрофилов в 5S,12R,18R-тригидрок-

си-ЭПК, названную резольвином E1 [6,8] (рис. 2). Ферменты микросомальной системы окисления как бактерий, так и млекопитающих также могут превращать ЭПК в 18R-гидрокси-ЭПК, которая может трансформироваться при участии нейтрофилов в PE1 и PE2 [9]. PE1 образуется и у здоровых людей, причем его уровень в крови повышается при приеме аспирина и/или ЭПК [8].

Биологическая активность PE1 подтверждена как в опытах *in vitro*, так и *in vivo*. Противовоспалительное действие PE1 заключается в предотвращении активации и трансэндотелиальной миграции нейтрофилов [7]. Кроме того, PE1 блокирует функциональный ответ полиморфно-ядерных лейкоцитов на воспалительные стимулы путем ингибирования активации ядерного фактора каппа В (NF- κ B) и уменьшения образования супероксид-аниона. PE1 снижает экспрессию молекул клеточной адгезии – L-селектина и CD-18, а взаимодействуя с тромбоцитами, он уменьшает АДФ-стимулированную агрегацию тромбоцитов и образование тромбоксанов. Также PE1 способствует фагоцитозу макрофагами полиморфно-ядерных лейкоцитов, погибших в результате апоптоза [4], ингибирует миграцию в очаг воспаления дендритных клеток и высвобождения из них интерлейкина-12 (ИЛ-12) [8], стимулирует экспрессию апоптотическими лейкоцитами рецептора к хемокинам CCR5 [10]. Повышение экспрессии CCR5 приводит к связыванию хемокинов апоптотическими лейкоцитами, которые затем фагоцитируются макрофагами. Таким образом, обнаруженные биологические эффекты PE1 обеспечивают как его противовоспалительную активность, так и действие, способствующее разрешению воспалительного процесса (табл. 1).

Биологическое действие PE1 было показано на многих экспериментальных моделях воспаления. Так, при периодонтите у кроликов PE1 уменьшает инфильтрацию тканей нейтрофилами, предотвращает разрушение костной и соединительной тканей, способствует процессу заживления [11]. При развитии перитонита у мышей введение PE1 тормозит поступление нейтрофилов в очаг воспаления и регулирует характер образования цитокинов

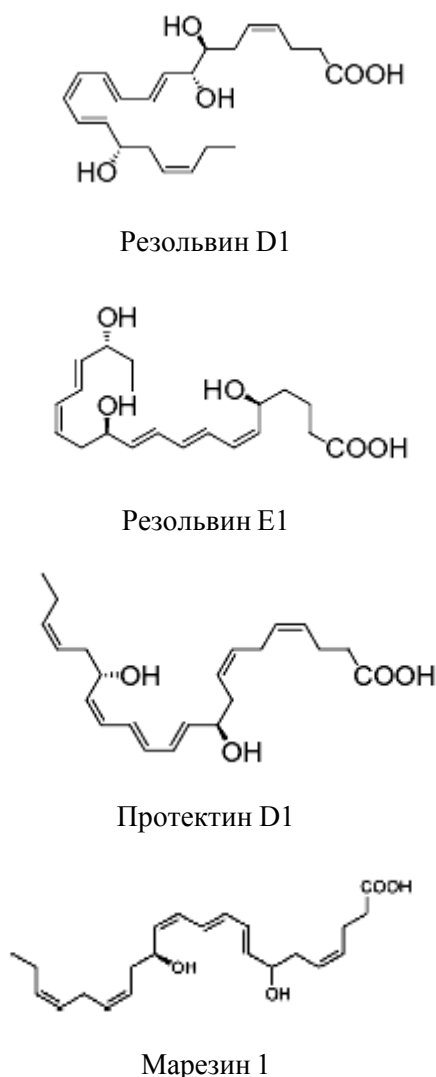


Рис. 2. Строение резольвинов, протектинов и марезинов.

Таблица 1

Основные биологические эффекты резольвинов, протектинов и марезинов

Название	Основные биологические эффекты
Резольвины, протектины и марезины	1. Останавливают трансмиграцию и хемотаксис полиморфно-ядерных лейкоцитов. 2. Снижают высвобождение цитокинов и блокируют активацию NF-κB. 3. Стимулируют нефлогенное привлечение моноцитов. 4. Стимулируют захват и удаление апоптотических полиморфно-ядерных лейкоцитов и микробов макрофагами.

[12]. При экспериментальном колите у мышей PE1 также уменьшает поступление нейтрофилов в очаг воспаления, снижает экспрессию генов провоспалительных цитокинов, повышает выживаемость [13]. При ретинопатии у мышей PE1 подавляет неоангиогенез [14], а при развитии дерматита тормозит инфильтрацию очага воспаления нейтрофилами [7].

По меньшей мере два рецептора вовлечены в биологическое действие PE1. Первый G-протеин-сопряженный рецептор обозначен как ChemR23 (Chemerin Receptor 23). Этот белок, имеющий семь трансмембранных сегментов, экспрессируется на моноцитах, дендритных клетках и тромбоцитах [8]. Первично ChemR23 был охарактеризован как рецептор для белка хемерина, стимулирующего хемотаксис дендритных клеток и макрофагов к очагу воспаления [15]. PE1 является агонистом этого рецептора, и его взаимодействие с рецептором блокирует активацию NF-κB. Связывание PE1 с рецептором ChemR23 на поверхности макрофагов усиливает фагоцитоз путем активации фосфатидилинозитол-3-киназного/Akt-киназного пути передачи «сигнала» в клетку [16]. Второй G-протеин-сопряженный рецептор, с которым взаимодействует PE1, найден на нейтрофилах, обозначается как BLT1 (leukotriene B4 receptor 1) и является рецептором для лейкотриена B4. PE1 действует как антагонист этого рецептора, блокируя биологические эффекты провоспалительных лейкотриенов [13].

Быстрая метаболическая инактивация PE1 происходит сложными, до конца не изученными, метаболическими путями. Однозначно охарактеризован только первый шаг в

инактивации PE1 – это образование 18-оксо-PE1 [17].

Резольвин E2 – структурно отличный от PE1 член E-серии резольвинов с тривиальным названием 5S,18(R/S)-дигидрокси-ЭПК (рис. 2). PE2 синтезируется из ЭПК нейтрофилами и имеет биологическую активность сходную с PE1. Однако предполагается, что PE2 действует посредством других рецепторов, которые пока не охарактеризованы [18].

Резольвины D-серии впервые были обнаружены в экссудатах при развитии экспериментального воспаления у мышей. Источником для их синтеза служит ДГК. Эндогенная ДГК является субстратом для фермента 15-липоксигеназы, который превращает ДГК в 17S-гидроперокси-ДГК. Этот интермедиат затем может превратиться в несколько биоактивных компонентов, включая PD1, 2, 3 и 4 [19]. В условиях применения аспирина из ДГК также образуются эпимеры резольвинов D-серии. Тривиальные названия резольвина D1 – 7S,8R,17S-тригидрокси-ДГК, а его эпимера, образуемого в присутствии аспирина – 7S,8R,17R-тригидрокси-ДГК (рис. 2).

Два G-протеин-сопряженных рецептора, а именно рецептор липоксина A4 (ALX) и G-протеин-сопряженный рецептор 32 (GPR32), идентифицированы как прямо взаимодействующие с PD1 [2].

PD1 является мощным регулятором активности полиморфноядерных лейкоцитов. Он тормозит миграцию нейтрофилов через эндотелий, в микроглиальных клетках блокирует транскрипцию ИЛ-1 α , а при экспериментальном перитоните у мышей снижает инфильтрацию брюшины полиморфно-ядерны-

ми лейкоцитами [6, 19]. Введение PD1 перед или после экспериментальной ишемии почек уменьшает морфологические признаки повреждения [20]. Сходно с резольвинами E-серии, резольвины D-серии также быстро инактивируются посредством превращения в 17-оксо-производные [21].

Протектины

Эндогенная ДГК может превращаться *in vivo* в триеносодержащие метаболиты при участии ферментов липоксигеназ [19]. Первичный продукт – 17S-гидроперокси-ДГК – трансформируется в 10R,17S-дигидрокси-ДГК [22], названную протектином D1 (PD1), который также известен как нейропротектин D1, если он образуется в нервной ткани (рис. 2). Название протектины (от англ. protect – защищать) происходит от наблюдаемого при их воздействии противовоспалительного и органозащитного действия. Ряд клеток может участвовать в биосинтезе PD1, включая клетки головного мозга, моноциты и Т-лимфоциты [19, 23].

Введение PD1 снижает инфильтрацию нейтрофилами брюшины при экспериментальном перитоните у мышей, способствует заживлению поврежденной роговицы, снижает процессы неоангиогенеза при экспериментальной ретинопатии и уменьшает повреждение почек при их ишемии, снижает выраженность воспалительного ответа при экспериментальной бронхиальной астме [24]. Впервые обнаруженный в нервной ткани, нейропротектин D1 ограничивает повреждение при экспериментальной ишемии головного мозга, снижая поступление в область повреждения полиморфно-ядерных лейкоцитов [25].

Марезины

В 2007 году в экссудате при развитии экспериментального перитонита у мышей были обнаружены новые биоактивные продукты с мощным противовоспалительным действием, образуемые макрофагами из ДГК. Во время фазы разрешения перитонита в экссудате накапливалась 17-гидрокси-ДГК, изве-

стная как маркер синтеза 17S-D-серии резольвинов и протектинов, а также 14S-гидрокси-ДГК. Добавление к активированным макрофагам или самой докозагексаеновой кислоты, или её интермедиата 14S-гидрокси-ДГК превращает эти субстраты в новые 7,14-дигидроксильные продукты, которые обладают мощным противовоспалительным действием. Обнаружен новый путь метаболизма ДГК с участием 14-липоксигеназы, генерирующий биологически активную 7,14-дигидроксидокозагексаеновую кислоту, обозначенную как марезин 1 (от англ. macrophage mediator in resolving inflammation). Детали биосинтеза окончательно не выяснены, однако предполагают обязательное участие ферментов 12- и 15-липоксигеназ. Марезин 1 способен тормозить инфильтрацию тканей полиморфно-ядерными лейкоцитами и стимулировать фагоцитарную активность макрофагов. Изомер марезина 1 – 7S,14S-дигидрокси-ДГК обладает таким же, но менее мощным биологическим действием [26].

Заключение

Стадия разрешения является критически важной для всего воспалительного процесса. Если процесс разрешения нарушается, воспаление может перейти в хроническую форму. Именно поэтому исследованию процесса разрешения воспаления уделяется особое внимание. Новый класс липидных медиаторов, включающий в себя резольвины, протектины и марезины, играет значимую роль в разрешении воспалительного процесса. Снижая инфильтрацию очага воспаления полиморфно-ядерными лейкоцитами, стимулируя поступление в очаг воспаления моноцитов и активируя фагоцитоз апоптотических лейкоцитов, они прямо способствуют процессу разрешения острого воспаления. Изучение этих медиаторов открывает новые возможности в терапевтической стратегии лечения воспалительных заболеваний. Суть этой стратегии заключается в фармакологической коррекции процессов разрешения воспаления. До сих пор лечение острого воспалительного процесса было направлено на подавление воспаления на стадии инициации и/или развития. Не-

смотря на эффективность эта стратегия часто приводит лишь к уменьшению интенсивности воспаления. Соответственно, разработка и использование лекарственных средств, способствующих разрешению воспалительного процесса, таких как сочетанное применение аспирина и ω -3 полиненасыщенных жирных кислот и/или использование стабильных синтетических аналогов резольвинов и протектинов, должны повысить эффективность лечения воспалительных заболеваний.

Литература

1. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease / V. Kumar [et al.]. – 8-th ed. – Elsevier/Saunders, 2010. – 1464 p.
2. Cherhan, C. N. Novel lipid mediators and resolution mechanism in acute inflammation / C. N. Cherhan // *Am. J. Pathol.* – 2010. – Vol. 177. – P. 1576-1591.
3. Uller, L. Resolution of airway disease: removal of inflammatory cells through apoptosis, egression or both? / L. Uller, C. G. Persson, J. S. Erjefalt // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2006. – Vol. 27. – P. 461-466.
4. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation resolution programmes / J. M. Schwab [et al.] // *Nature.* – 2007. – Vol. 447. – P. 869-874.
5. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution / B. D. Levy [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2001. – Vol. 2. – P. 612-619.
6. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals / C. N. Serhan [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2002. – Vol. 196. – P. 1025-1037.
7. Novel functional sets of lipid derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing / C. N. Serhan [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2000. – Vol. 192. – P. 1197-1204.
8. Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1 / M. Arita [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2005. – Vol. 201. – P. 713-722.
9. Serhan, C. N. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and proresolution lipid mediators / N. Chiang, T.E. Van Dyke // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. – Vol. 8. – P. 349-361.
10. Apoptotic neutrophils and T cells sequester chemokines during immune response resolution through modulation of CCR5 expression / A. Ariel [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2006. – Vol. 7. – P. 1209-1216.
11. RvE1 protects from local inflammation and osteoclast mediated bone destruction in periodontitis / H. Hasturk [et al.] // *FASEB J.* – 2006. – Vol. 20. – P. 401-403.
12. Molecular circuits of resolution: Formation and actions of resolvins and protectins / G. L. Bannenberg [et al.] // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174. – P. 4345-4355.
13. Resolvin E1 selectively interacts with leukotriene B4 receptor BLT1 and ChemR23 to regulate inflammation / M. Arita [et al.] // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178. – P. 3912-3917.
14. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis / K. M. Connor [et al.] // *Nat. Med.* – 2007. – Vol. 13. – P. 868-873.
15. Synthetic chemerin-derived peptides suppress inflammation through ChemR23 / J. L. Cash [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2008. – Vol. 205. – P. 767-775.
16. Fredman, G. Specialized proresolving mediator targets for RvE1 and RvD1 in peripheral blood and mechanisms of resolution / G. Fredman, C.N. Serhan // *Biochem. J.* – 2011. – Vol. 437. – P. 185-197.
17. Metabolic inactivation of resolvin E1 and stabilization of its anti-inflammatory actions / M. Arita [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281. – P. 22847-22854.
18. Resolvin E2: identification and anti-inflammatory actions: pivotal role of human 5-lipoxygenase in resolvin E series biosynthesis / E. Tjonahen [et al.] // *J. Chem. Biol.* – 2006. – Vol. 13. – P. 1193-1202.
19. Novel docosatrienes and 17Sresolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood and glial cells. Autacoids in anti-inflammation / S. Hong [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 14677-14687.
20. Resolvin D series and protectin D1 mitigate acute kidney injury / J. S. Duffield [et al.] // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177. – P. 5902-5911.
21. Resolvin D1 and its aspirin-triggered 17R epimer. Stereochemical assignments, anti-inflammatory properties, and enzymatic inactivation / Y. P. Sun [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 282. – P. 9323-9334.
22. Resolvin D1, protectin D1, and related docosahexaenoic acid derived products: analysis via electrospray/low energy tandem mass spectrometry based on spectra and fragmentation mechanisms / S. Hong [et al.] // *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* – 2007. – Vol. 18. – P. 128-144.
23. Anti-inflammatory actions of neuroprotectin D1/protectin D1 and its natural stereoisomers: assignments of dihydroxy-containing docosatrienes / C. N. Serhan [et al.] // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176. – P. 1848-1859.
24. Serhan, C. N. Endogenous pro-resolving and anti-inflammatory lipid mediators: a new pharmacologic genus / C. N. Serhan, N. Chiang // *British J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 153. – P. S200-S215.
25. Novel docosanoids inhibit brain ischemia-reperfusion mediated leukocyte infiltration and pro-inflammatory gene expression / V. L. Marcheselli [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 43807-43817.
26. Maresins: novel macrophage mediators with potent antiinflammatory and proresolving actions / C. N. Serhan [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2008. – Vol. 206. – P. 15-23.

Поступила 20.12.2011 г.

Принята в печать 02.03.2012 г.

СВОБОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ И ИХ АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ МЕТАБОЛИТЫ В ГИПОТАЛАМУСЕ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ДИНИЛОМ И ИХ КОРРЕЛЯЦИЯ С АМИНОКИСЛОТНЫМ СПЕКТРОМ ПЛАЗМЫ КРОВИ

ШЕЙБАК В.М.*, ЛЯХ И.В.*, ДОРОШЕНКО Е.М.**,
СМИРНОВ В.Ю.***, МОГИЛЕВЕЦ О.Н.***

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,

кафедра биологической химии,*

Центральная научно-исследовательская лаборатория,**

кафедра фтизиопульмонологии и профпатологии***

Резюме. Однократное введение животным динила в дозах 5 или 500 мг/кг массы нарушает обмен нейроактивных аминокислот в гипоталамусе и изменяет их коррелятивные взаимосвязи с аминокислотами плазмы крови. Изменения сопровождаются ослаблением утилизации аминокислот и дисбалансом процессов возбуждения и торможения, причем для большинства нарушений характерна зависимость их выраженности от дозы введенного динила.

Ключевые слова: динил, гипоталамус, плазма, нейроактивные аминокислоты.

Abstract. Single administration of dinil to animals in doses of 5 mg or 500 mg / kg leads to disruption of neuroactive amino acids metabolism in the hypothalamus and changes their relationship with amino acid levels in blood plasma. These changes are accompanied by the decrease in utilization of amino acids and disbalance of excitation and inhibition processes, and there is correlation between the dose of injected dinil and the intensity of changes.

Данные по воздействию динила (смесь 25% дифенила и 75% дифенилоксида) на человека немногочисленны и зачастую противоречивы. Кратковременное воздействие (минута и меньше) газообразного динила на человека в концентрации 35 мг/м³ переносится

довольно легко [1], хотя более длительная ингаляция парами динила вызывает раздражение верхних дыхательных путей, а попадание на кожу или на роговицу глаза может вызвать эрозивное воспаление [2]. У лиц, длительно контактирующих с динилом на производстве (изготовление синтетических волокон), развивается астеновегетативный синдром, появляется альбуминурия, нарушается белоксинтезирующая и антитоксическая функции печени, выявляются дистрофические изменения в миокарде [3].

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, г.Гродно, 230009, ул. Горького, 80, Гродненский государственный медицинский университет, кафедра биологической химии. E-mail: Liakh_ivan@mail.ru, моб.тел.: +375 (25) 950-59-62 – Лях И.В.

Данные о влиянии динила на ЦНС и, в частности на обмен нейроактивных аминокислот в гипоталамусе, немногочисленны. Гипоталамус, выполняя многообразные физиологические функции (от контроля потоотделения до регуляции сосудистого тонуса) [4], является очень чувствительным к внешним воздействиям отделом. Ранее нами было показано, что введение динила приводит к изменению содержания биогенных аминов в головном мозге и некоторых других тканях крыс [5, 6].

Целью данной работы явилось выявление возможного дозозависимого влияния динила на уровни нейроактивных аминокислот в гипоталамусе.

Методы

Эксперименты выполнены на 24 белых крысах-самцах массой 180-220 г, содержащихся на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде. Опытным группам животных однократно внутрибрюшинно вводили динил в дозах 5 или 500 мг/кг массы в объеме 0,5 мл/кг. Контрольная группа животных получала эквивалентные количества физиологического раствора. Животных декапитировали через 24 ч. после введения динила, забирали и помещали в жидкий азот образцы плазмы и гипоталамуса.

В хлорнокислых экстрактах из плазмы и мозга крыс определяли концентрации свободных аминокислот, используя хроматографическую систему Agilent 1100 (США). Прием и обработку данных проводили с помощью программы Agilent ChemStation A10.01 [7]. Статистическую обработку полученного материала проводили с помощью t-критерия Стьюдента в пакете прикладных программ Statistica 7.0.

Результаты и обсуждение

Проведенный нами анализ уровней свободных аминокислот и их производных в гипоталамусе выявил наличие дозозависимых изменений их физиологических концентраций в ответ на поступление в организм динила. Так, если при введении животным динила в дозе 5 мг/кг наблюдали изменения уровней цистеиновой кислоты, аспарагина, β -амино-

масляной кислоты, глутамина, лейцина, треонина, ГАМК, то после введения динила в дозе 500 мг/кг – цистеиновой кислоты, аспарагина, гистидина, 1-метилгистидина, α -аминоадипиновой кислоты, этаноламина, лейцина, метионина, фенилаланина, пролина. Следует отметить, что в гипоталамусе этой группы животных увеличивалось общее содержание незаменимых аминокислот (табл. 1).

Анализ и интерпретация колебаний свободных аминокислот и их производных в ткани мозга всегда сопряжены с определенными трудностями, поскольку аминокислоты в мозге выполняют не только метаболическую, структурную, но и нейротрансмиттерную функции. Глутамин в мозге может накапливаться вследствие торможения как синтеза глутамата, так и активации глутаминсинтетазы в астроцитах или ингибирования глутаминазы нейронов [8]. Поэтому повышение содержания аспарагина и глутамина у животных, получавших динил в дозе 5 мг/кг массы, может свидетельствовать об увеличении связывания свободного аммиака, что также подтверждается снижением соотношения глутамат/глутамин в этой группе животных [9]. Увеличение концентрации метионина может указывать на активацию окислительно-восстановительных процессов и торможение образования S-аденозилметионина [10].

Снижение содержания основного тормозного нейромедиатора ГАМК у животных, получавших 5 мг/кг динила, и отсутствие изменения его уровня у животных, получавших динил в концентрации 500 мг/кг, может быть связано с уменьшением концентрации этаноламина в этой группе животных, который способен оказывать активирующее влияние на ГАМК-трансаминазу, а также с увеличением содержания глутамина, который как предшественник вызывает ее усиленный синтез с дальнейшим конкурентным торможением глутаматдекарбоксилазы избытком этого нейромедиатора, что подтверждается положительной корреляционной связью между данными соединениями.

В то время как содержание заменимых аминокислот отражает существующий баланс между их синтезом *de novo*, использованием для энергетических нужд клетки и превращениями по пути трансаминирования, концент-

Таблица 1

**Содержание нейроактивных аминокислот в гипоталамусе крыс (нмоль/г ткани)
через 24 часа после однократного введения динила
(представлены только достоверные изменения, $M \pm m$)**

Аминокислота	Контроль	Динил 5 мг/кг	Динил 500 мг/кг
Цистеиновая кислота	261±17	181±11**	181±12**
Аспарагин	126±5	143±5*	154±6**
Метилгистидин	5,15±0,41	4,79±0,6	7,5±0,39**
α-аминоадипиновая кислота	8,64±1,81	9,5±1,2	16±1,7*
β-аминомасляная кислота	14±0,4	10,3±0,8**	13±0,4
Этаноламин	1963±79	1622±198	1599±18**
ГАМК	5561±183	5049±109*	5636±86
Глутамин	3265±533	4920±153**	3990±254
Гистидин	123±8	137±6	163±16*
Лейцин	155±8	191±11*	196±12*
Лизин	238±25	326±42	394±36*
Метионин	26±2	30±2	37±2*
Фенилаланин	49±3	54±2	58±3*
Пролин	106±6	119±5	136±11*
Треонин	677±40	552±31*	595±12
Сумма незаменимых аминокислот	1325±177	1370±131	1685±287*
глутамат/глутамин	5,52±1	2,96±0,11*	3,46±0,43
Заменимые/незаменимые	20±1,7	20±2,06	17±0,98*

Примечание: в этой и других таблицах * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой животных.

рации незаменимых аминокислот в первую очередь будут определяться скоростью их деградации и использованием на процессы синтеза белка. Поскольку уменьшается соотношение заменимые/незаменимые аминокислоты (ЗАК/НАК), то накопление незаменимых аминокислот метионина, лейцина и фенилаланина при острой интоксикации динилом может свидетельствовать о торможении синтетических процессов так и недостаточной их утилизации в ЦТК. На снижение функциональной активности ЦТК также косвенно указывает накопление пролина и гистидина.

Анализируя вклад отдельных возбуждающих (ВАК) и тормозных (ТАК) аминокислот в соотношение процессов возбуждения и торможения по коэффициентам корреля-

ции, становится очевидным, что при введении динила в дозе 5 мг/кг основное значение среди тормозных нейромедиаторных аминокислот приобретет увеличение содержания ГАМК и глицина, а среди возбуждающих – глутамата и аспартата. У крыс, получавших динил в обеих концентрациях, заметно возрастает вклад глицина и глутамата в формирование индекса взаимоотношений нейротрансмиттерных аминокислот (ТАК/ВАК). У животных, получавших динил в концентрации 500 мг/кг, снижались вклады глицина и аспартата в пулы тормозных и возбуждающих аминокислот, причем регулирующая нейротрансмиттерная активность глицина была реализована за счет более высокой концентрации ГАМК (табл. 2).

При изучении формирования взаимоотношений между различными по функциям нейротрансмиттерными аминокислотами по соответствующим корреляционным индексам обращает внимание тот факт, что при введении динила в концентрации 5 мг/кг наблюдалось исчезновение большинства положительных корреляционных взаимодействий (Asp-Glu, Asp-Ser, Asp-PEA, Asp-Phe, Glu-Gly, Glu-PEA, Glu-Tyr, Glu-Phe, Ser-PEA, Ser-GABA, Ser-GABA, Ser-Tyr, Ser-Phe, Gly-PEA, PEA-GABA, PEA-Tyr, PEA-Phe, GABA-Tyr), тогда как при введении дозы 500мг/кг наблюдалось не только исчезновение старых, но и появление новых корреля-

ционных связей в парах аминокислот, в половине из которых присутствует глутамин (Glu-Gln, Gln-Thr, Gln-Tau, Gln-Tyr, Gln-Phe, Thr-Tyr, Thr-Phe, Tyr-Phe, Glu-Thr, Asp-EA) (табл. 3).

В обеих группах введение динила приводило к исчезновению отрицательного взаимодействия между уровнями фосфоэтаноламина в плазме и концентрацией этаноламина в гипоталамусе, подобная ситуация наблюдалась и в паре треонин-этанолмин что, видимо, явилось следствием снижения концентраций этаноламина и треонина в гипоталамусе. Восстановление потерянной в гипоталамусе положительной связи между уровнем глутамата в плазме и аспар-

Таблица 2

Коэффициенты корреляции уровней отдельных возбуждающих и тормозных нейротрансмиттерных аминокислот с их суммарными показателями в гипоталамусе крыс

	ТАК				БАК				ТАК/БАК			
	Asp	Glu	Gly	GABA	Asp	Glu	Gly	GABA	Asp	Glu	Gly	GABA
Контроль	0,72	0,85*	0,81*	0,98*	0,96*	1*	0,85*	0,76*	-0,54	-0,39	-0,21	0,24
Динил 5мг/кг	0,46	-0,02	0,77*	0,94*	0,82*	0,99*	-0,43	0,33	-0,28	-0,76*	0,85*	0,44
Динил 500мг/кг	0,46	0,54	0,37	0,93*	-0,05	0,99*	0,91*	0,29	0,15	-0,98*	-0,95*	-0,07

Таблица 3

Коэффициенты корреляции уровней отдельных нейротрансмиттерных аминокислот и их производных в гипоталамусе крыс (представлены только достоверные изменения)

Показатель	Контроль	Динил 5 мг/кг	Динил 500 мг/кг	Показатель	Контроль	Динил 5 мг/кг	Динил 500 мг/кг
Asp-Glu	0,97*	0,73	-0,16	Ser-Phe	0,85*	-0,48	0,53
Asp-Ser	0,87*	0,55	0,73	Gln-Thr	0,14	-0,38	0,99*
Asp-PEA	0,87*	-0,29	-0,88	Gln-Tau	0,19	-0,32	0,88*
Asp-EA	0,22	0,53	-0,89*	Gln-GABA	-0,12	0,86*	0,05
Asp-Phe	0,87*	0,16	0,02	Gln-Tyr	-0,27	0,6	0,98*
Glu-Ser	0,91*	0,92*	0,31	Gln-Phe	-0,06	0,55	0,92*
Glu-Gln	-0,41	0,13	0,97*	Gly-PEA	0,87*	0,4	-0,35
Glu-Gly	0,87*	-0,51	0,89*	Gly-Tau	0,54	-0,88*	0,85
Glu-PEA	0,94*	-0,14	-0,08	Gly-Phe	0,81	0,94*	0,96*
Glu-Thr	0,7	0,02	0,99*	PEA-GABA	0,9*	0,05	-0,38
Glu-Tyr	0,81*	0,26	1*	PEA-Tyr	0,86*	-0,32	0,003
Glu-EA	0,21	0,9*	-0,16	PEA-Phe	0,86*	0,2	-0,2
Glu-Phe	0,83*	-0,37	0,97*	Thr-Tyr	0,71	-0,43	0,99*
Ser-PEA	0,97*	-0,39	-0,6	Thr-Phe	0,50	-0,63	0,96*
Ser-GABA	0,95*	0,12	0,18	GABA-Tyr	0,87*	0,67	0,24
Ser-Tyr	0,86*	0,3	0,24	Tyr-Phe	0,54	0,66	0,95*
Ser-EA	0,47	0,87*	-0,69				

Таблица 4

Коэффициенты корреляции между уровнями свободных аминокислот в плазме крови и в гипоталамусе крыс (представлены только достоверные изменения)

Показатель	Контроль	Динил 5 мг/кг	Динил 500 мг/кг
PEA-EA	-0,91*	-0,62	-0,14
Thr-EA	-0,92*	-0,4	0,45
Glu-Asp	-0,08	-0,13	0,82*
PEA-Gln	0,72	-0,34	0,77*
Gln-Tau	-0,48	-0,87*	-0,27
PEA-Tau	0,45	0,85*	-0,43
Asp-PEA	-0,60	0,08	-0,87*

тата в гипоталамусе, при введении динила в дозе 500 мг/кг, может быть проявлением ухода от де-гидрогеназного пути окисления глутамата в сторону переаминирования глутамата с образованием аспартата, регуляция трансаминазного пути с помощью глутамата плазмы в данном случае может указывать на нарушение функционирования ЦТК в гипоталамусе. Появление положительной корреляции в паре фосфоэтанол-ламин-глутамин и отрицательной в паре глутамин-таурин, может свидетельствовать об усилении прохождения глутамин из плазмы в гипоталамус, поскольку повышенная концентрация глутамин в гипоталамусе, при введении динила, указывает на ослабления участия в этом процессе глутаминазы, которая отвечает за превращение глутамин крови во внутриклеточный глутамат (табл. 4).

Заключение

Таким образом, острая интоксикация динилом сопровождается нарушением обмена ней-роактивных аминокислот в гипоталамусе, что влечет за собой последующие изменения ней-роэндокринной регуляции на уровне всего орга-низма. Качественный и количественный состав выявленных изменений доказывает наличие дозозависимости при введении динила. Нару-шение коррелятивных взаимоотношений меж-ду концентрациями свободных аминокислот и их производных в плазме крови и гипоталамусе сопровождается тенденцией к накоплению от-дельных нейроактивных аминокислот и форми-рованием аминокислотного дисбаланса.

Литература

1. Hefner, R.E. Repeated inhalation toxicity of diphenyl oxide in experimental animals / R.E. Hefner / Toxicol. Appl. Pharmacol. – 1975. – Vol. 33. – P. 78-86.
2. Heat Transfer Fluid (Diphenyl Oxide): Safety Data Sheet: [Enacted by The Dow Chemical Company 26 February 2007]. – 2007. – P. 1-2.
3. Heat Transfer Fluid (Diphenyl Oxide) : Product Technical Data Manual: [Enacted by The Dow Chemical Company July y.1998]. – 1998. – P. 28.
4. Физиология человека / под ред. В.М. Покровского, Г.Ф. Коротко. – М.: Медицина, 1997. – Т. 1. – Гл. 5.
5. Лях, И.В. Влияние хронического и острого воздей-ствия динилом на уровень биогенных аминов в мозге крыс / И.В. Лях // Наука -2010: сборник науч. ст.: в 2 ч. – 2010. – Ч. 2. – С. 17-19
6. Метаболические изменения во внутренних органах животных при острой интоксикации динилом / В.М. Шейбак [и др.] // Актуальные проблемы медици-ны: материалы ежегодной итог. конф., 22 дек. 2010г. – 2010. – С. 83-85.
7. Дорошенко, Е.М. Методологические аспекты и труд-ности анализа свободных (физиологических) амино-кислот и родственных соединений в биологических жидкостях и тканях / Е.М. Дорошенко // Аналитика РБ-2010: сб. тез. Респ. науч. конф. по аналитической химии с междунар. участием. – 2010. – С. 126.
8. Givan, J.A. Glutamine metabolism in Mammalian Tissues / J.A Givan, P.M. Bradford, A.I. Verholen // Abstracts. 48th meeting of the Society for Biological Chemistry. Göttingen, Sept. 29-30. – 1983. – Vol. 364, № 9. – P. 1237-1256.
9. Lubec, C. Amino Acids (Chemistry, Biology, Medicine) / C. Lubec; ed. C. Lubec, J.A. Rosental. – N.Y.: Escom, 1990. – 1196 p.
10. Cooper, A.J.L. Biochemistry of sulfurcontaining amino acids / A.J.L. Cooper // Ann. Rev. Biochem. – 1983. – Vol. 52. – P. 187-222.

Поступила 10.01.2012 г.

Принята в печать 02.03.2012 г.

© БУЯНОВА С.В., 2012

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ АТОРВАСТАТИНА И ЕГО ДЕРИВАТОВ В СОСТАВЕ ЛИПОПРОТЕИНОВЫХ КОМПЛЕКСОВ ЗДОРОВЫХ ВОЛОНТЕРОВ И БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ЛЮДЕЙ

БУЯНОВА С.В.

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

Резюме. Сравнивали распределение аторвастатина и его биологически активных дериватов в липопротеиновых комплексах крови здоровых людей первого периода зрелого возраста и людей больных ИБС второго периода зрелого возраста. У больных ИБС отмечается более высокое содержание аторвастатина и его дериватов в составе липопротеиновых комплексов, исключая содержание аторвастатина ЛПОНП и ЛПВП, отличий в содержании которого не выявлено и орто-гидроксиаторвастатина, который превалирует в составе ЛПОНП молодых людей. Дисперсионный анализ выявил высокую степень влияния возраста и ИБС на распределение аторвастатина и его дериватов в липопротеиновых комплексах крови.

Ключевые слова: аторвастатин, пара-гидроксиаторвастатин, орто-гидроксиаторвастатин, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, ИБС.

Abstract. Atorvastatin and its biologically active derivatives distribution in blood lipoprotein complexes of the first period of mature age healthy people and the second period of mature age patients with coronary heart disease was compared. Higher content of atorvastatin and its derivatives in lipoprotein complexes in patients with coronary heart disease was noted, except for the content of VLDL and HDL atorvastatin, differences in the content of which were not revealed and that of orthohydroxyatorvastatin which prevails in the structure of VLDL in young men. Dispersion analysis revealed high degree of age and coronary heart disease influence on atorvastatin and its derivatives distribution in blood lipoprotein complexes.

Липопротеиновые комплексы (ЛПК) являются уникальной транспортной системой крови, связывающей и переносимой гидрофобные соединения, такие, как жирорастворимые витамины, стероидные (кортизол, кортикостерон, прегненолон, дезок-

сикортикостерон) [1] и тироидные гормоны [1], ксенобиотики (бензпирен, бензантрацен, бензилпенициллин, цитохалазин) [2]. ЛПК способны транспортировать и липофильные статины [3] - лекарственные средства, снижающие уровень холестерина (ХС) в крови посредством ингибирования β -окси- β -метил-глутарил-КоА-редуктазы (КФ 1.1.1.34) в печени. В настоящее время статины широко применяются в кардиологической практике для коррекции дислипидемий различного генеза. Наиболее распространенным препаратом этой

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра общей и клинической биохимии, Тел. раб.: 8 (0212) 37-24-52, e-mail: bu_lana@mail.ru – Буянова С.В.

группы является дериват пиролл-гептановой кислоты аторвастатин (ATV) [5], обладающий выраженной липофильностью, что определяет его способность к транспорту в составе ЛПК, проникновению через цитоплазматические мембраны [6] и возможность действия на метаболизм ХС, в том числе в периферических клетках. В то же время, согласно исследованиям с применением $^{14}\text{C}(\text{}^3\text{H})$ -ацетил-КоА у крыс от 60% до 80% холестерина (ХС) образуется в печени, у человека эта величина составляет менее 50% [7], что позволяет расценивать периферические ткани человека как один из важнейших источников эндогенного ХС. Несмотря на широкое применение ATV в клинической практике, в научной литературе отсутствует информация о каскаде метаболических событий, вызванных вмешательством в продукцию ХС в периферических тканях. Исследование закономерностей распределения статинов в ЛПК позволит рассмотреть специфику их транспорта к периферическим тканям, что даст возможность прогнозировать влияние статинов на синтез ХС в этих тканях.

Учитывая высокую значимость ХС для построения мембран и модуляции их физико-химических свойств, а также его использование для продукции ряда гормонов и биорегуляторов, исследование доставки статинов периферические ткани представляется актуальным и необходимым.

Ранее нами было описано распределение аторвастатина в ЛПК здоровых волонтеров [3] и проведены исследования по распределению ATV и его дериватов у больных ИБС, материалы которого направлены для публикации в рецензируемый журнал Республики Беларусь.

Целью данной работы было сравнить распределение аторвастатина в ЛПК здоровых волонтеров и больных ИБС людей.

Методы

Для достижения поставленной цели были обследованы 16 (8 мужчин и 8 женщин) здоровых добровольцев и 29 (14 мужчин и 15 женщин) больных ИБС, принимавших аторвастатин перорально однократно утром за 4

часа до завтрака в разовой дозе 80 мг. Аторвастатин предоставлен для работы фармацевтическим предприятием СООО «ЛЕКФАРМ» (Республика Беларусь).

Учитывая, что максимальная концентрация ATV в крови определяется через 2–2,5 часа после приема препарата [8], кровь для исследований забирали из локтевой вены в гепаринизированные пробирки до приема и через 2 часа после приема препарата. Плазму крови получали центрифугированием в рефрижераторной центрифуге РС-6 при 3000 оборотах в минуту, расфасовывали в пластиковые пробирки и до обработки хранили в жидком азоте. Липопротеины высокой плотности (ЛПВП), низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) выделяли методом ультрацентрифугирования [9]. Содержание ATV и его активных метаболитов парегидроксиаторвастатина (p-ОН) и орто-гидроксиаторвастатина (o-ОН) в ЛПК определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Идентификацию проводили по времени удерживания стандартных образцов.

Для анализа распределения ATV и его дериватов по фракциям ЛПК у здоровых волонтеров статистическую обработку данных проводили с применением непараметрических методов статистического анализа с использованием критерия Манна-Уитни, учитывая неправильное распределение исследуемых признаков; у больных ИБС - с использованием критерия Краскела-Уоллиса, т.к. проводилось сравнение трех независимых групп по одному признаку.

Анализ содержания ATV и его активных дериватов в ЛПК больных ИБС мужчин и женщин не выявил достоверных отличий, что позволило провести объединение этих групп для дальнейшего анализа. Объединенную группу мы использовали для последующего сопоставления с группами мужчин и женщин здоровых волонтеров, поскольку у них сравнение распределения ATV и его дериватов в ЛПК выявило достоверные половые отличия.

Для сравнения распределения ATV и его дериватов по фракциям ЛПК у здоровых волонтеров и больных ИБС данные содержания статинов брались с учетом фоновых значений

(использовались абсолютные значения). Учитывая неправильное распределение исследуемых признаков, статистическую обработку данных проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Сравнение исследуемых показателей у молодых людей и в группе больных ИБС в зависимости от пола с использованием критерия Мана-Уитни не выявил достоверных отличий, что позволило объединить обследуемых в группы вне зависимости от пола.

Результаты и обсуждение

Сравнение сумм ATV и его дериватов, распределенных в составе ЛПК, показало, что наиболее значимым по содержанию дериватом как у молодых людей, так и в группе больных ИБС был р-ОН ($p=0,004$, $0,0009$ и $p<0,000001$, $p=0,0006$, соответственно, таблица 1). Вероятно, как у молодых людей, так и у лиц второго периода зрелого возраста больных ИБС наиболее активно в ходе микросомальной трансформации образуется р-ОН. Возможно, элиминация ATV и образовавшихся в ходе его трансформации дериватов происходит более активно у молодых людей, что и определило достоверно более высокое содержание р-ОН и ATV у больных ИБС. В то

же время количество о-ОН у молодых людей и больных ИБС не имело достоверных отличий.

Таким образом, полученные результаты могут свидетельствовать о более высокой активности клиренса ATV и р-ОН у молодых людей. Более длительная циркуляция этих соединений в крови больных ИБС может способствовать более выраженному, чем у молодых людей, действию на продукцию ХС в периферических клетках.

Исследование распределения ATV и его дериватов по ЛПК продемонстрировало схожие закономерности у молодых людей и людей, больных ИБС, однако, как и в случае с суммарным количеством ATV и его продуктов, у больных ИБС их содержание было более высоким, чем у здоровых волонтеров (рис. 1).

Сравнение содержания ATV и его биологически активных дериватов в составе ЛПВП показало, что у больных ИБС количество р-ОН и о-ОН было достоверно выше, чем в группе молодых волонтеров ($p=0,0005$ и $0,002$, соответственно), при этом содержание самого ATV не отличалось от такового у здоровых молодых людей (табл. 1).

Для уточнения степени влияния возраста и ИБС на распределение ATV и его дериватов в составе ЛПК был проведен диспер-

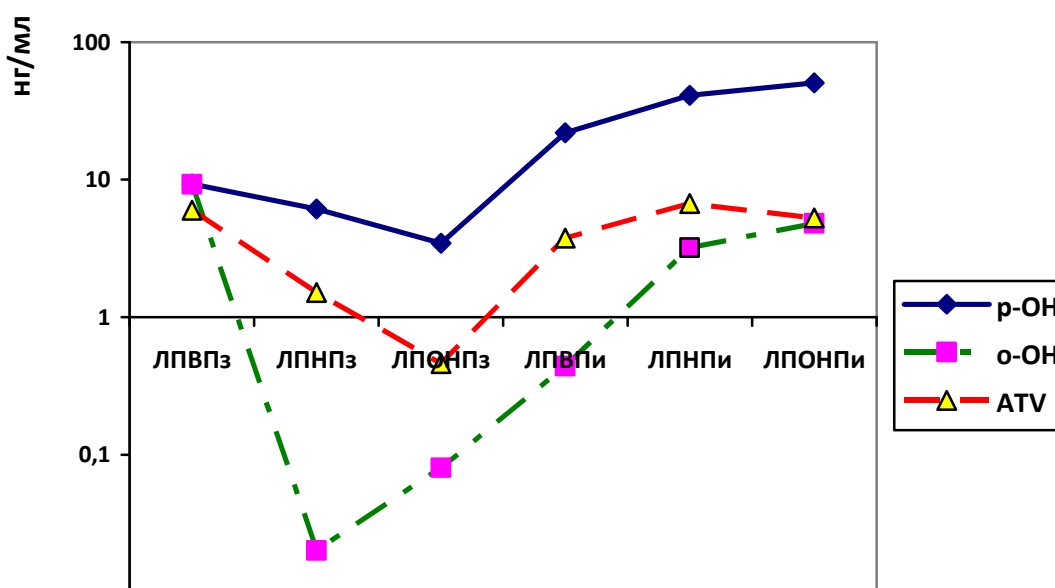


Рис. 1. Распределение аторвастатина и его дериватов по основным классам липопротеиновых комплексов здоровых (ЛПК_з) и больных ИБС (ЛПК_и) людей.

Таблица 1

Распределение аторвастатина и его дериватов по основным классам липопротеиновых комплексов у здоровых волонтеров и больных ИБС людей

	р-ОН, нг/мл	о-ОН, нг/мл	ATV, нг/мл
Сумма ATV и его дериватов в ЛПК			
Здоровые	18,31±10,8	8,75±12,7	7,59±6,36
P _o	0,004		
P _A	0,0009		
P	<0,000001		0,023
ИБС	100,02±36,4	7,31±17,3	87,15±106,9
P _o	<0,000001		0,0006
ЛПВП			
Здоровые	9,31±10,9	9,24±13,4	6,0±4,9
P	0,0005	0,002	
ИБС	22,04 ± 18,16	0,44 ± 1,15	3,76 ± 4,78
ЛПОНП			
Здоровые	3,46±2,5	0,08±0,03	0,46±0,92
P	<0,000001	0,046	
ИБС	50,76 ± 28,2	4,76 ± 16,67	5,26 ± 12,81
ЛПНП			
Здоровые	6,13±3,54	0,02±0,075	1,51±3,11
P	<0,000001	0,013	0,016
ИБС	41,06 ± 23,38	3,17 ± 4,95	6,71± 7,24

Примечания: P_o – по сравнению с о-ОН, P_A – по сравнению с ATV, P – по сравнению со здоровыми.

сионный анализ (табл. 2). Влияние возраста и ИБС на количество р-ОН в ЛПВП было очень значительным и составило 45,1%. Влияние указанных факторов на распределение ATV и о-ОН не было выявлено. Вероятно, столь значительное влияние возраста и ИБС обусловлено описанными в литературе возрастными изменениями состава и активности ЛПВП [10].

Учитывая, что у здоровых людей ЛПВП осуществляет транспорт ХС от периферических клеток к печени и практически не захватываются периферическими клетками [11], полученные данные, вероятно, можно расценить как свидетельствующие о возможности более высокой активности элиминации р-ОН у больных ИБС. В то же время, возрастные изменения состава и функциональной активности ЛПВП [10] могут способствовать замедлению элиминации р-ОН и, как следствие, росту его содержания в составе этого класса ЛПК. Для точного выяснения причины такой значимой перестройки связывания р-ОН тре-

буются дальнейшие исследования. Однако следует подчеркнуть еще одну важную деталь: известно, что ЛПВП в острый период воспаления способны поставлять ХС периферическим клеткам [12], такое распределение требует особого контроля у лиц больных ИБС в сочетании с острыми воспалительными процессами.

Сравнение распределения ATV и его дериватов в составе ЛПОНП показало, что содержание р-ОН и о-ОН было достоверно ($p < 0,000001$, $p = 0,046$) выше в ЛПОНП больных ИБС (табл. 1). Степень влияния возраста и ИБС на этот показатель составила 20,8 и 9,6% соответственно (табл. 2). Учитывая, что ЛПОНП не захватывается периферическими тканями, а подвергается лишь внутрисосудистой липолитической трансформации, можно предположить, что воздействие на продукцию ХС в периферических тканях связанных ATV и его дериватами, вероятно, будет минимальным.

Таблица 2

Некоторые показатели дисперсионного анализа влияния ИБС и возраста на распределение ATV и его дериватов в ЛПК крови

	SS	Degr. of	MS	F	p	% действия
p-ОН ЛПВП	42402,16	1	42402,16	35,41127	0,000000	45,1%
Ошибка	51489,06	43	1197,42			
p-ОН ЛПОНП	5300,17	1	5300,172	11,03113	0,001862	20,8%
Ошибка	20179,92	42	480,474			
o-ОН ЛПОНП	371,411	1	371,4115	4,485357	0,040147	9,6%
Ошибка	3477,824	42	82,8053			
p-ОН ЛПНП	15786,13	1	15786,13	18,13416	0,000141	33,5%
Ошибка	31338,68	36	870,52			
o-ОН ЛПНП	119,0487	1	119,0487	7,350585	0,010209	16,9%
Ошибка	583,0494	36	16,1958			
ATV ЛПНП	368,686	1	368,6861	7,346381	0,010229	16,8%
Ошибка	1806,699	36	50,1861			

Примечания: SS – сумма квадратов показателя, Degr. of – число степеней свободы показателя, MS – средний квадрат показателя, F-критерий (Критерий Фишера), p - вероятность нулевой гипотезы.

Исследование распределения ATV и его дериватов в составе ЛПНП продемонстрировало, что содержание всех исследуемых соединений было достоверно более высоким у больных ИБС ($p < 0,000001$, $p = 0,013$ и $0,016$, соответственно) (табл. 1). Степень влияния возраста и ИБС на исследуемые показатели составила 33,5% для p-ОН, 16,9% для o-ОН и 16,8% для ATV (табл. 2). Поскольку ЛПНП осуществляют транспорт ХС к периферическим клеткам и захватываются apoB100/E рецепторами с последующей интернализацией и полной внутриклеточной деградацией [13], можно предположить, что транспортируемые в их составе ATV и его дериваты способны оказать существенное влияние на биосинтез ХС в этих клетках.

Подводя итог, можно предположить, что наиболее высокой активностью воздействия на синтез холестерина в периферических тканях могут оказать ATV и его дериваты, транспортирующиеся в составе ЛПНП.

Заключение

Таким образом, впервые проведенные исследования особенностей транспорта аторвастатина и его биологически активных дериватов в составе липопротеиновых комплексов акцентируют внимание на возможных неоднозначных эффектах статинов и аргументируют необходимость разработки индивидуальных подходов к использованию их для коррекции дислиппротеинемий.

В результате проделанной работы можно сделать выводы:

1. Распределение ATV и его дериватов по ЛПК молодых и больных ИБС людей при анализе с использованием критерия Ман-Уитни не имеет половых различий и носит однотипный характер.

2. Количественно, у людей больных ИБС содержание ATV и его метаболически активных дериватов в составе ЛПК выше, чем у

молодых волонтеров, исключая ATV в составе ЛПОНП и ЛПВП (не имели отличий), а также О-ОН в составе ЛПОНП (у молодых людей содержание было более высоким).

3. Наиболее значимым по количеству дериватом ATV, транспортирующимся в составе ЛПК как молодых людей так и лиц второго периода зрелого возраста больных ИБС, является р-ОН.

4. Возраст и ИБС оказывают наиболее значимое влияние на распределение р-ОН в ЛПВП (45,1%) и ЛПНП (33,5%). Влияние на распределение р-ОН в составе ЛПОНП составило 20,8%, о-ОН в ЛПОНП – 9,6%, в ЛПНП – 16,9%, ATV ЛПНП – 16,8%.

5. Выявленные факты позволяют предположить наличие различий в действии ATV и его активных дериватов на продукцию ХС в периферических клетках молодых людей и лиц больных ИБС.

Литература

1. Панин, Л.Е. Транспорт стероидных гормонов липопротеинами сыворотки крови / Л.Е. Панин, Л.М. Поляков, А.А. Розуменко, Н.Г. Биушкина // *Вопр. мед. химии*. - 1988. - Т. 34, № 5. - С. 56-58.
2. Sviridov, O.V. A new property of known proteins: specific binding of thyroid hormones by human plasma apolipoproteins // *Biokhimiia*. - 1994. - Vol. 59.-№ 5.-P. 625-638.
3. Панин, Л.Е. Характеристика связывания и транспорт бензо[α]пирена с липопротеидами сыворотки крови. / Л.Е. Панин, М.И. Часовских, Л.М. Поляков // *Бюл. exper. биол. мед.*-1991.-Т.111,- С.31-33.
4. Буянова, С.В. Состав липопротеинов крови доноров через 2 часа после однократного приема аторвастатина /С.С. Буянова, С.С. Осочук, Г.Д. Коробов // *Клиническая лабораторная диагностика*. -2011.- №8. - С.18-21.
5. Ялымов, А.А. Влияние аторвастатина на показатели липидного обмена, микроциркуляции и суточного мониторирования ЭКГ у больных острым коронарным синдромом / А.А. Ялымов, Г.Г. Шехян, В.С. Задонченко // *От диспансеризации к высоким технологиям: материалы конгресса кардиологов*. - 2006. - С. 449.
6. Fonarow, G. Effective strategies for long-term statin use / G. Fonarow, K. Watson // *Am J. Cardiol*. - 2002. - Vol. 92, -№ 1A. - P. 27-34.
7. Dietschy, J.M. The role of the liver in lipid lipoprotein metabolism/ J.M. Dietschy, S.D. Turley, D.K. Sprady / *Liver in Metabolic Diseases. Falk symposium 35* - 1983. -P. 17-39.
8. Буянова, С.В. Особенности распределения аторвастатина и его активных дериватов в липопротеиновых комплексах крови / С.В. Буянова, С.С. Осочук / *Материалы 65 научной сессии сотрудников Витебского медицинского университета*. – Витебск 2010. -С.464-467.
9. Lindgren, F.T. Analysis of low density lipoproteins by preparative ultracentrifugation and refractometry / F.T. Lindgren, A. Nicholos, N. Freedman, at. al. // *Journal of lipid research*. – 1964. -Vol. 5, -P.68-74.
10. Berrougui, H. Age-associated decrease of high-density lipoprotein-mediated reverse cholesterol transport activity. /H. Berrougui, A. Khalil // *Rejuvenation Res*. - 2009.- Vol.12, -№2.-P.117-126.
11. Климов, А.Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева – СПб: Питер Пресс, 1995. – 304 с.
12. Imachi, H. Evidence for a potential role for HDL as an important source of cholesterol in human adrenocortical tumors via the CLA-1 pathway / H. Imachi, K. Murao, Y. Sayo, at. al. // *Endocr J*.- 1999.- Vol.46,-№1.-P.27-34.
13. Humphries, W.H. Intracellular degradation of low-density lipoprotein probed with two-color fluorescence microscopy / W.H. Humphries, N.C Fay., C.K. Payne / *Integr Biol (Camb)*.- 2010.- Vol.2,-№10.-536-544.

Поступила 01.02.2012 г.

Принята в печать 02.03.2012 г.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ СВОБОДНОГО ХОЛЕСТЕРОЛА В ЭПИДЕРМИСЕ ПРИ ПСОРИАЗЕ

ЗЫКОВА О.С.*, СОБОЛЕВСКАЯ И.С.***, МЯДЕЛЕЦ О.Д.**, ГРУШИН В.Н.**

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

Резюме. Настоящая статья посвящена изучению особенностей распределения свободного холестерина в пораженной коже при псориазе с помощью флуоресцентной микроскопии.

Изучены гистологические препараты доноров дерматологически здоровой кожи (n=15) и стационарных пациентов с распространенным псориазом (n=13).

Проведенные исследования продемонстрировали значительные нарушения отложения свободного холестерина в эпидермисе псориатической бляшки по сравнению с таковым у дерматологически здоровых лиц из группы контроля, а также выявили особенности его распределения в зависимости от стажа заболевания по следующим критериям: интенсивность свечения (полуколичественный метод), локализация свободного холестерина в эпидермисе, оценка свечения по цвету, характер отложений холестерина.

Ключевые слова: кожа, эпидермис, свободный холестерол, псориаз.

Abstract. The present article is devoted to the studying of the peculiarities of free cholesterol allocation in the damaged skin in psoriasis by means of fluorescent microscopy.

Histological slides of healthy skin donors (n=15) and in-patients with generalized psoriasis (n=13) have been studied.

The conducted researches have shown significant differences in the deposition of free cholesterol in the psoriatic plaque epiderm in comparison with that in dermatologically healthy donors from the control group, and also have revealed the peculiarities of its allocation depending on the disease duration by the following criteria: intensity of luminescence (a semi-quantitative method), localization of free epidermal cholesterol, luminescence assessment based on color, character of cholesterol depositions.

Псориаз – это хронический рецидивирующий мультифакторный папуло-сквамозный дерматоз с наследственной предрасположенностью, распространённость которого в популяции может составлять 1-3% [1, 2].

Адрес для корреспонденции: 210015, г. Витебск, ул. Б.Хмельницкого, д. 2, кв. 20. Тел. моб.: +375 (29) 177-24-49 – Зыкова О.С.

В настоящее время псориаз считается системным аутоиммунным заболеванием. Согласно результатам фундаментальных исследований, системность псориаза проявляется поражением кожи, опорно-двигательного аппарата, заболеваний внутренних органов, ассоциированных с иммунным воспалением или с метаболическими нарушениями (метаболический синдром) [1, 2, 3, 4].

Определенное значение в патогенезе и развитии заболевания придают обмену холестерина в организме больного. Актуальной проблемой является коморбидность псориаза и сердечно-сосудистых заболеваний – артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца.

Проведен ряд исследований, которые показали, что в пораженной коже также имеют место нарушения обмена холестерина [2, 5, 6].

Целью исследования было изучение особенностей распределения свободного холестерина эпидермиса у больных псориазом.

Методы

Выполнено клиническое и патоморфологическое обследование 13 информированных стационарных пациентов-добровольцев (12 мужчин и 1 женщина) с распространенным псориазом в возрасте от 24 до 61 года. Клинические формы поражения кожи были представлены обыкновенной (в 6 случаях), экссудативной (в 6 случаях) и эритродермической (1 случай), в том числе в сочетании с себорейной у 2 пациентов с вульгарной клинической формой. У 9 пациентов установлена прогрессирующая стадия псориаза, у 4 – стационарная. Стаж псориазического поражения кожи у пациентов обследованной группы составил от 4 до 30 лет, в том числе у 4 пациентов – до 5 лет включительно, у 9 – более 5 лет, из них у 8 – 10 и более лет. Биопсия производилась в центре очага поражения кожи на спине под местной анестезией 2%-ным раствором лидокаина.

В качестве контроля использовалась кожа от 15 трупов людей в возрасте от 35 до 60 лет, обоего пола, не имевших признаков каких-либо кожных заболеваний. Вскрытие проводили в 1-2-е сутки после смерти в морге Управления по Витебской области Государственной службы медицинских судебных экспертиз. Все стандартные требования к получению биопсийного материала были соблюдены.

Образцы кожи фиксировали в растворе кальций-формол и готовили криостатные срезы. Для обнаружения и количественного определения свободного холестерина эпидермиса использовали флуорохромирование с использованием филипинового комплекса. Пре-

параты изучали при помощи флуоресцентного микроскопа с ультрафиолетовым светофильтром при длине волны 330-385 нм.

Свободный холестерол, содержащийся в эпидермисе, выявляется в виде серебристо-голубого свечения. Интенсивность свечения оценивали полуколичественно, по 5-балльной системе: 0 – отсутствие свечения, 1- очень слабое свечение, 2 – низкая степень свечения, 3 – умеренное свечение, 4 – высокая степень свечения.

При окраске филипиновым комплексом подсчитывали размеры глыбок свободного холестерина в 25 полях зрения при увеличении микроскопа 400х. После этого высчитывали средний показатель, приходящийся на одно поле зрения микроскопа.

При анализе данных использовали следующие критерии:

1. Интенсивность свечения (полуколичественный метод);
2. Локализация свободного холестерина в эпидермисе;
3. Оценка свечения по цвету (серебристое, голубое и т.д.);
4. Характер отложений холестерина (глыбками, диффузно, рыхло, плотно, однородно и т.д.).

Оценку морфологических признаков проводили на светооптическом уровне при увеличении $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$, $\times 630$ и $\times 1000$. Цифровые данные получали с помощью прикладной морфометрической программы Leica «LAS V3.6».

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью прикладных программ MS Excel 2007 и Statistica 6.0. Оценку вида распределения изучаемых признаков проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка, Колмагорова-Смирнова и Лиллиефорса. При сравнении количественных и качественных признаков в двух группах использовали критерий U Вилконсона-Манна-Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости менее 0,05 ($p < 0,05$). Рассчитывались средняя (M), медиана (Me), размах (Min?Max), межквартильный интервал (25-й и 75-й проценты), а также 95% доверительный интервал (ДИ) для медианы и средней. Результаты отображали в виде средней и ДИ [7].

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что в контрольной группе людей свободный холестерол чаще выявлялся как составной компонент клеточной оболочки клеток зернистого, шиповатого и базального слоев в виде однородного равномерного свечения яркого серебристо-голубого цвета (рис. 1). Свечение имело четкие контуры в виде хорошо заметного ободка вокруг клетки. Благодаря этому четко прослеживались форма и размеры клеток, а также хорошо определяется разница по форме и размерам клеток между слоями. Цитоплазма кератиноцитов окрашивалась в темный серебристо-синий цвет, ядра не окрашивались и соответствовали фоновой окраске среза нефлуоресцирующих структур (темно-серого, черного цвета). Интенсивность свечения холестерола оболочки клеток составляет 2,60 балла (95% ДИ 2,30-2,90).

Особенным образом свободный холестерол выявляется в роговом слое. Его количество заметно возросло и составило 2,83 балла (95% ДИ 2,61-3,06). Изменился характер его отложений: в отличие от предыдущих слоев холестерол здесь выявлялся в виде диффузных плотных неоформленных масс серебристо-голубого цвета, расположенных в межклеточном пространстве. При этом диффузное неоформленное скопление его между клетками не по-

зволяло рассмотреть границы. Создавалось впечатление массивного, почти однородного бесклеточного слоя. Окраска холестерола верхних и нижних клеточных слоев рогового слоя существенно отличалась. В нижних слоях, ближе к зернистому слою, холестерол давал в основном однородное серебристо-голубое свечение (2,53 балла (95% ДИ 2,21-2,83)), тогда как в поверхностных слоях окраска была неоднородная: в большем количестве преобладали участки, не содержащие холестерол и в меньшем количестве присутствуют зоны с характерным, но слабым по интенсивности свечением (1,91 балла (95% ДИ 1,63-2,19)) (рис. 2).

При изучении гистологических препаратов установлено, что морфология распределения холестерола различается у больных с различным стажем псориаза.

У пациентов со стажем псориаза не более 5 лет (первый морфологический вариант) в зоне псориатической бляшки характер распределения свободного холестерола существенно отличался от нормы (рис. 3). Он по-прежнему выявлялся в составе плазмолеммы в виде светящегося ободка серебристо-голубого цвета вокруг клеток. Однако интенсивность его свечения достоверно ($p < 0,05$) снижалась до 2,22 балла (95% ДИ 1,97-2,47). По этой причине граница между клетками выявлялась не так четко, как в норме, а в некоторых случаях была даже стёрта.

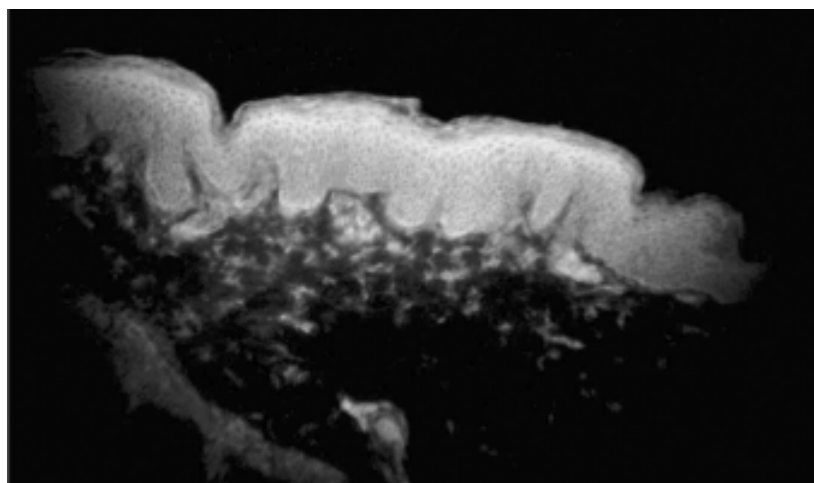


Рис. 1. Свободный холестерин в эпидермисе кожи людей, погибших от причин, не связанных с заболеваниями кожного покрова. Окраска на свободный холестерин. Увел.: об. х20, ок. х10.

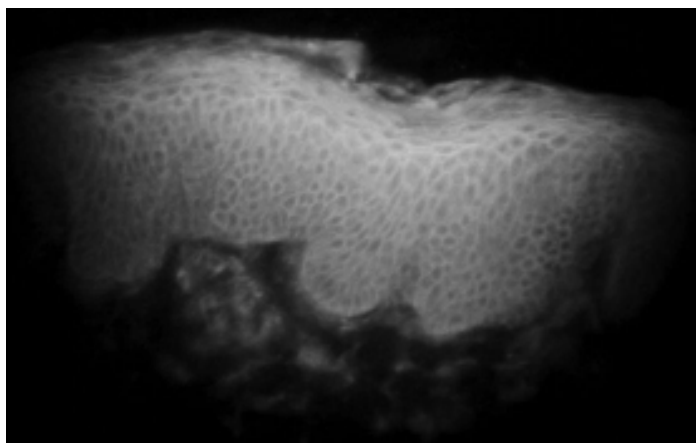


Рис. 2. Свободный холестерин в роговом слое эпидермиса (серебристо-голубое свечение).
Окраска на свободный холестерин. Увел.: об. x40, ок. x10.

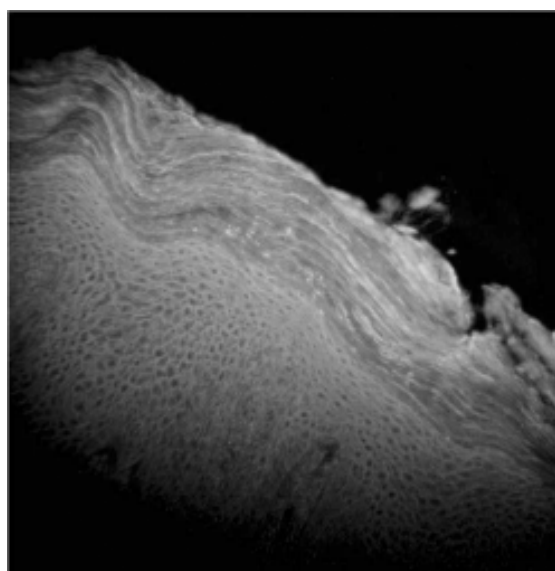


Рис. 3. Характер распределения свободного холестерина в эпидермисе при первом морфологическом варианте: увеличение содержания холестерина в роговом слое эпидермиса.
Окраска на свободный холестерин. Увел.: об. x20, ок. x10.

В роговом слое также нарушался характер отложения холестерина. В нижних слоях рогового слоя он откладывался в виде одиночных оформленных гранул, преимущественно округлой формы, ярко серебристого цвета, расположенных на расстоянии друг от друга, диаметром 4,04 мкм (95% ДИ 3,57-4,51). В одних участках гранулы выявлялись в большем количестве, скученно, а в других они встречались редко или полностью отсутствовали. В верхних слоях рогового слоя характер распределения холестерина был иной. Он выявлялся между клеточными слоями корнеоцитов в виде тонких светло-се-

ребристых длинных полосок. Следует отметить, что в поверхностных слоях рогового слоя холестерол располагался неравномерно: в одних зонах отмечалось большое количество широких светло-серебристых полос флуоресцирующего холестерола, а в других – лишь в виде одиночных тонких длинных светящихся прослоек между клетками. Участки, свободные от холестерола, не флуоресцировали, имели темно-серый цвет и мало отличались от фоновой нефлуоресцирующей окраски среза. Интенсивность свечения холестерола рогового слоя псориатической бляшки была достоверно выше, чем в нормаль-

ной коже ($p < 0,01$), и составляла 3,60 балла (95% ДИ 3,29-3,91) (рис. 4).

У пациентов со стажем псориаза более 10 лет по характеру свечения в базальном, шиповатом и зернистом слоях сохранялись вышеописанные тенденции. В то же время, наиболее существенные изменения в отношении степени и характера отложений свободного холестерина отмечались в роговом слое (второй морфологический вариант) (рис. 5).

В нижних слоях рогового слоя выявлялось большое количество хорошо оформленных по-

лиморфных, разной величины и интенсивности свечения гранул холестерина. Диаметр гранул составлял 7,79 мкм (95% ДИ 6,84-8,76), что достоверно больше, чем в коже при первом варианте ($p < 0,0001$). Гранулы располагались группами по 7-11 единиц, а в некоторых случаях – беспорядочно и одиночно. Значительно изменялся по сравнению с нормой и первым вариантом псориаза характер отложения холестерина в верхних слоях рогового слоя. Здесь отмечалось разлитое, почти однородное его свечение от серебристо-голубого до светло-сереб-

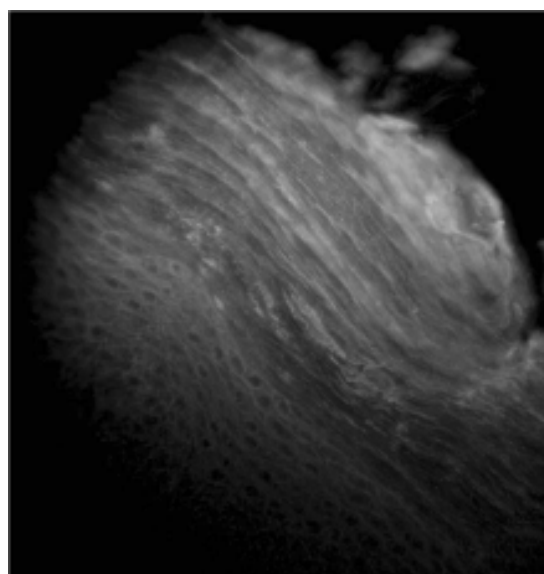


Рис. 4. Серебристо-голубые полоски свободного холестерина между роговыми чешуйками эпидермиса. Окраска на свободный холестерин. Увел.: об. x40, ок. x10.

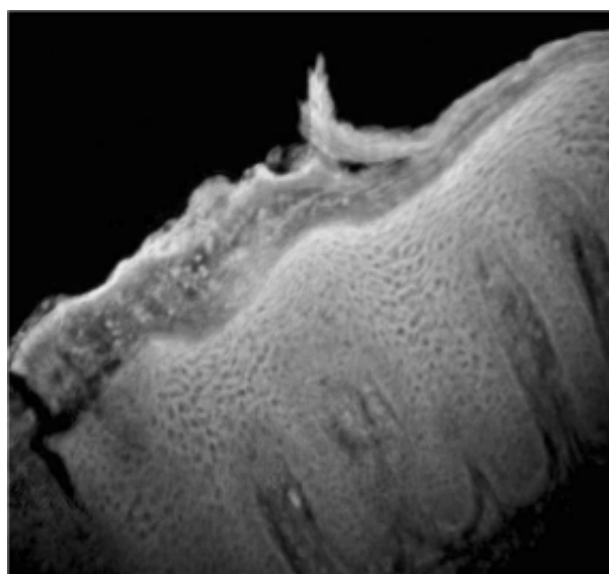


Рис. 5. Распределение свободного холестерина в роговом слое эпидермиса при втором морфологическом варианте. Окраска на свободный холестерин. Увел.: об. x20, ок. x10.

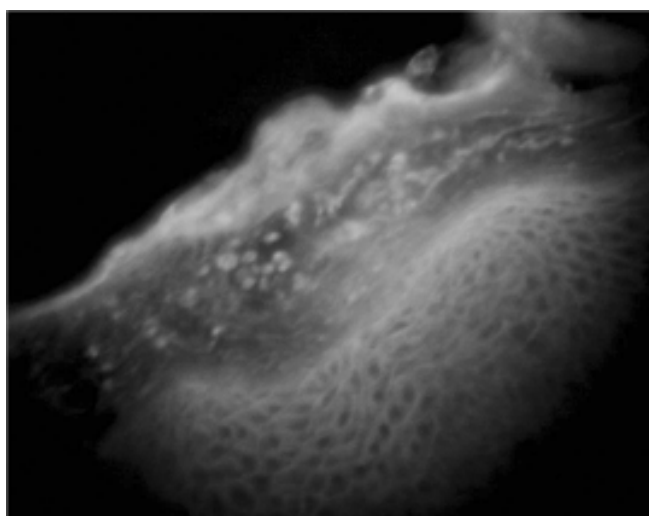


Рис. 6. Скопление глыбок холестерина в нижних участках и его масса в поверхностных зонах рогового слоя. Окраска на свободный холестерин. Увел.: об. x40, ок. x10.

ристого цвета. Холестерол формировал поверхностную массу значительной толщины с преимущественной локализацией в центральной части бляшки. Интенсивность свечения этой области была максимальной и составляла 3,83 балла (95% ДИ 3,59-4,08) (рис. 6).

Заключение

Таким образом, флуоресцентная микроскопия позволяет детализировать нарушения липидного обмена в коже больных псориазом на клеточном и тканевом уровнях, что существенно дополняет биохимические исследования и позволяет расширить представления об этиологии и патогенезе данного заболевания. Проведенное исследование позволило установить значительные нарушения отложения свободного холестерина в эпидермисе псориатической бляшки пациентов с псориазом по сравнению с таковым у дерматологически здоровых лиц из группы контроля, а также особенности его распределения в зависимости от стажа заболевания.

У пациентов со стажем псориаза не более 5 лет отличие распределения свободного холестерина в псориатической бляшке по сравнению с контролем заключается в том, что границы между клетками шиповатого и зернистого слоев эпидермиса выявляются менее четко, а в некоторых случаях даже были стерты. Холестерол поверхностных слоев рогового слоя располагается неравномерно: в одних зонах он концентрируется в виде большого количества широких светло-серебристых флуоресцирующих полос, а в других – лишь в виде одиночных тонких длинных светящихся прослоек между клетками. Интенсивность свечения холестерина рогового слоя псориатической бляшки достоверно выше по сравнению с нормальной кожей ($p < 0,01$), что может указывать на нарушение процессов терминальной дифференцировки кератиноцитов.

В препаратах от пациентов со стажем псориазе более 5 лет в нижних слоях рогового слоя выявляется большое количество хорошо оформленных полиморфных, достоверно большей величины и интенсивности свечения гранул холестерина, чем в коже при пер-

вом варианте ($p < 0,0001$). Выявлены особенности взаиморасположения гранул, которые образуют группы по 7-11 единиц. По сравнению с контролем и первым морфологическим вариантом значительно изменяется отложение холестерина в верхних слоях рогового слоя, где выявляется разлитое, почти однородное его свечение. В результате формировалась поверхностная полоса значительной толщины и интенсивности свечения с максимумом последнего в центральной части бляшки.

Таким образом, установленные особенности распределения свободного холестерина в эпидермисе пациентов с различным стажем псориатического поражения кожи согласуются с «иммунолипидной» концепцией патогенеза псориаза, которая указывает на тесную взаимосвязь липидтранспортной и иммунной систем в механизме развития этого заболевания, так как холестерол оказывает иммуномодулирующее действие, ведущее к иммунологическому дисбалансу [3].

Литература

1. Christofers, E. Comorbidities in psoriasis / E. Christofers // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2006. – Vol.20(s2). – P.52-55.
2. Козин, В.М. Псориаз (Вопросы патогенеза, клиники, терапии): монография / В.М.Козин. – Витебск: ВГМУ, 2007. – 227с.
3. Boehncke, W-H. Managing co morbid disease in patients with psoriasis / W-H. Boehncke [et al.] // BMJ. – 2010. – Vol. 340. – P.200-203.
4. Gisondi, P. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis / P. Gisondi, G. Tessari, A. Conti // Br. J. Dermatol. – 2007. – Vol.157. – P.68-73.
5. Повалий, Т.М. Количественный анализ холестерина мембран кератиноцитов эпидермиса при псориазе / Т.М. Повалий [и др.] // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1997. - №1. – С.4-6.
6. Марголина, А. А. Жир в косметике и здоровье кожи / А. А. Марголина, Е. И. Эрнандес // Косметика и медицина. – 1998. - № 1. – С. 29-37.
7. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О.Ю. Реброва. - Москва: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ НА ОСНОВЕ МАТЕМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ИХ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

ПЧЕЛЬНИКОВА Е.Ф.*, ЯНКОВСКИЙ И.Н.***, ТИШКОВСКАЯ Т.В.*

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра патологической анатомии,*
УО «Полесский государственный университет»****

Резюме. Целью исследования являлось определение наиболее достоверных весовых и антропометрических показателей для установления гестационного возраста плодов и новорожденных.

Были проанализированы результаты 123 исследований за 2005-2009 гг. и результаты 303 исследований за 1999-2009 гг. ante- и интранатально погибших плодов по материалам Витебского областного патологоанатомического бюро.

Результатом исследования явились две регрессионные формулы для быстрого и точного определения гестационного возраста плодов, которые могут быть использованы в практической работе патологоанатомов, судебных медиков и неонатологов.

Ключевые слова: гестационный возраст, антропометрические показатели, регрессионное уравнение.

Abstract. The aim of this study was to assess the most informative weight and anthropometric values for fetus and newborn gestational age determination.

The results of 123 autopsies of ante- and intranatally died fetuses from 2005 to 2009 and of 303 autopsies of ante- and intranatally died fetuses from 1999 to 2009, investigated at Vitebsk regional pathoanatomical department, were analyzed.

The result of this research was two regressive mathematical formulae for quick and precise determination of fetus gestational age. These formulae may be used in practical work of pathoanatomists, specialists in forensic medicine and neonatologists.

В последнее время морфология и медицина вступают в новый этап развития, связанный с постепенной математизацией исследований, так как традиционные описательные подходы уже не могут удовлетворить запросы современной теоретической

и практической медицины. Изучение фундаментальных биологических явлений с позиции математического мышления, стремление интерпретировать факты на языке наиболее глубоких понятий и концепций характерны для математической морфологии. Количественная (математическая) морфология по существу только начинает развиваться и отражает тесные и разносторонние взаимодействия экспериментальных и теоретических методов ис-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, д. 28, кв. 24, моб. тел.: +375 (29) 299-44-88 – Пчельникова Е.Ф.

следования. Особенно интенсивно количественные и математические методы исследования внедряются там, где сложные теоретические построения основываются на огромном объеме первичной информации в виде первичных данных [9].

Основной задачей морфологических дисциплин и патологической анатомии в частности является разработка таких теоретических принципов и таких закономерностей, которые могли бы объяснить частные явления, исходя из небольшого числа основных принципов и понятий.

Эмбриология человека изучает закономерности эмбрионального развития, его возрастные и типовые особенности на различных уровнях структурной организации живой материи. Для каждого периода развития организма человека на стадии эмбриона, плода и новорожденного характерны свои морфометрические линейные и объемные параметры тела, его отдельных частей, а также весовые параметров внутренних органов. По этим показателям определяется степень развития и зрелости плода, что в значительной степени определяет тяжесть и длительность заболевания новорожденных, а также влияет на формулировку и структуру патологоанатомического диагноза [5, 7].

Одной из задач как неонатолога, так и патологоанатома является определение возраста новорожденного или плода (срока гестации). Это необходимо для оценки уровня его общего развития, уровня развития отдельных органов и соответствия их нормативным показателям для данного гестационного возраста. Для этого неонатологом при рождении ребенка или патологоанатом при проведении вскрытия, проводится ряд антропометрических исследований. Полученные данные измерений (масса тела, рост, теменно-копчиковая длина, длина стопы, окружность головы и другие параметры) обычно сравниваются с табличными показателями, отражающими средние значения исследуемых параметров для данного региона.

Как известно, рост органов в период эмбриогенеза происходит быстро, носит линейный характер во 2-ом и 3-ем триместрах

беременности и несколько замедляется с 38-й недели. Рост и развитие отдельных органов взаимосвязаны, однако протекают по своим генетически запрограммированным закономерностям. Влияние экзо- и эндогенных факторов на эмбриональное развитие проявляется в нарушениях нормального развития внутренних органов на органном и тканевом уровнях их организации [1, 4]. Установление соответствия развития внутренних органов плода стандартным показателям для данного срока гестации необходимо для правильной оценки и интерпретации секционных данных.

Особенностью патологии детского возраста является наличие в структуре патологоанатомического диагноза такой сопутствующей патологии, как задержка внутриутробного развития (ЗВУР). Наличие или отсутствие ее у плода определяется по соответствию антропометрических и весовых показателей стандартным показателям для данного гестационного возраста, а также по соотношению весовых показателей отдельных внутренних органов [2, 8].

Таким образом, для установления гестационного возраста плода или новорожденного патологоанатом в своей практической работе должен в каждом случае определять не менее 5-7 антропометрических показателей и не менее 9-10 весовых показателей. Вывод о зрелости или незрелости плода, о наличии или отсутствии у него ЗВУР, который делает врач, в каждом случае во многом носит субъективный характер.

В то же время морфологические науки испытывают острую потребность в универсальных методах, идеях и подходах, которые обеспечили бы им переход на качественно новую ступень развития. Использование статистических методов исследования позволяет выявлять математические закономерности в динамике метрических и весовых параметров как целого организма, так и отдельных органов в ходе эмбриогенеза.

Целью данного исследования явилось выявление наиболее достоверных антропометрических и весовых показателей, а также математических закономерностей между ними для определения гестационного возраста плодов и новорожденных.

Методы

Исследование выполнено на основе статистического анализа антропометрических данных плодов и мертворожденных, погибших интра- и антенатально в сроках гестации от 23 до 42 недель по данным отдела детской патологии Витебского областного клинического патологоанатомического бюро за 2005-2009 гг. и за 1999-2009 гг.

По данным протоколов вскрытий за 2005-2009 гг. проанализировано 123 случая, из которых 67 – были плоды мужского пола и 56 – женского пола.

Объектом анализа послужили следующие антропометрические данные: вес плода (г), рост плода (см), окружность головы (см), окружность груди (см), окружность живота (см), длина стопы (см).

Срок гестации во всех случаях учитывался по клиническим данным.

Статистическая обработка материала была проведена с помощью статистического непараметрического метода анализа парных регрессий [6].

Результаты и обсуждение

На первом этапе анализа определялись парные регрессии по вышеуказанным антропометрическим признакам относительно срока гестации. Самая сильная корреляция оказалась по весу ($r^2=0,6739$) и по длине стопы ($r^2=0,6633$) (табл. 1).

Переход к увеличению размерности до 2-х факторов, один из которых всегда был «вес», показал, что самая сильная корреляция ($r^2=0,70880434$) имела в уравнении «срок гестации = функция (вес, стопа)». Он был больше, чем в уравнении «срок гестации = функция (вес)» (табл. 2).

Увеличение размерности до 3-х факторов выявил самую сильную корреляцию со

Таблица 1

Матрица парных корреляций

	Вес (г)	Рост (см)	Окружность головы (см)	Окружность груди (см)	Окружность живота (см)	Длина стопы (см)	Срок гестации (нед.)
Вес (г)	1,00000	0,93256	0,88860	0,94041	0,90878	0,85083	0,81738
Рост (см)	0,93256	1,00000	0,87784	0,86596	0,80477	0,89046	0,83869
Окружность головы (см)	0,88860	0,87784	1,00000	0,88170	0,85703	0,84852	0,82653
Окружность груди (см)	0,94041	0,86596	0,88170	1,00000	0,93229	0,83221	0,79523
Окружность живота (см)	0,90878	0,80477	0,85703	0,93229	1,00000	0,78273	0,73017
Длина стопы (см)	0,85083	0,89046	0,84852	0,83221	0,78273	1,00000	0,81548
Срок гестации (нед.)	0,81738	0,83869	0,82653	0,79523	0,73017	0,81548	1,00000
Means	2166,17708	45,13021	30,01563	26,11458	24,61979	6,57813	34,09896
Std.Dev.	1027,67145	7,32668	4,30816	4,97863	4,95227	1,20028	5,29330
No.Cases	96,00000						
Matrix	1,00000						

Таблица 2

Коэффициенты корреляции при анализе 2-х факторов

	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(105)	p-level
Intercept			16,39387	2,101800	7,799920	0,000000
Вес (г)	0,437669	0,101188	0,00223	0,000515	4,325314	0,000035
Длина стопы (см)	0,439432	0,101188	1,95595	0,450395	4,342735	0,000033

сроком гестации в группе признаков «вес, стопа, голова».

Скорректированный коэффициент детерминации оказался больше, чем в группе «срок гестации = функция (вес, стопа)», и составил 0,72863706 (табл. 3).

Увеличение размерности до 4-х факторов показал, что самая сильная корреляция имела в группе «срок гестации = функция (вес, стопа, голова, живот)». Скорректированный коэффициент детерминации равнялся 0,73566325. Он был больше, чем в группе «срок гестации = функция (вес, стопа, голова)» (табл. 4).

Однако этот коэффициент был еще выше в группе «срок гестации = функция (вес, стопа, голова, живот, рост)» и составил 0,73736903. Скорректированный коэффициент для всех 6-ти факторов составил 0,73769469 (табл. 5).

В итоговом регрессионном уравнении свободный член и 5 из 6-ти коэффициентов оказались незначимые. А в двухфакторном уравнении «срок гестации = функция (вес, стопа)» при незначительном уменьшении скорректированного коэффициента детерминации (0,70880434) все коэффициенты были значимые.

Полученное регрессионное уравнение имеет вид:

Таблица 3

Коэффициенты корреляции при анализе 3-х факторов

	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(101)	p-level
Intercept			9,373779	3,168255	2,958656	0,003849
Вес (г)	0,229805	0,120815	0,001166	0,000613	1,902113	0,060005
Длина стопы (см)	0,346503	0,117546	0,426678	0,144744	2,947815	0,003975
Окружность головы (см)	0,324217	0,106513	1,428098	0,469163	3,043928	0,002977

Таблица 4

Коэффициенты корреляции при анализе 4-х факторов

	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(91)	p-level
Intercept			11,70278	3,540241	3,30565	0,001357
Вес (г)	0,389910	0,157264	0,00201	0,000810	2,47933	0,015005
Длина стопы (см)	0,385852	0,129050	0,47408	0,158559	2,98995	0,003588
Окружность головы (см)	-0,199373	0,131120	-0,21310	0,140149	-1,52054	0,131842
Окружность живота (см)	0,312389	0,108924	1,37765	0,480362	2,86795	0,005134

Таблица 5

Коэффициенты корреляции при анализе 6-ти факторов

	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(90)	p-level
Intercept			7,779853	4,703713	1,653981	0,101615
Вес (г)	0,200533	0,217056	0,001033	0,001118	0,923879	0,358020
Длина стопы (см)	0,235923	0,187038	0,170447	0,135129	1,261366	0,210437
Окружность головы (см)	0,344984	0,132650	0,423870	0,162983	2,600702	0,010875
Окружность живота (см)	-0,125956	0,143071	-0,134630	0,152923	-0,880375	0,381001
Рост (см)	0,240648	0,122568	1,061269	0,540530	1,963386	0,052688

Срок гестации = $16,39387 + 0,00223 \times \text{вес плода (г)} + 1,95595 \times \text{длина стопы (см)}$

Вторая часть нашего исследования выполнена на основе статистического и математического анализа антропометрических и весовых показателей внутренних органов плодов и мертворожденных за 1999-2009 гг. По данным протоколов вскрытий проанализировано 303 случая.

Наравне с антропометрическими данными изучались и весовые параметры внут-

ренних органов плодов и мертворожденных. Объектом анализа послужили следующие антропометрические и весовые показатели: вес плода (г), рост плода (см), вес головного мозга (г), вес печени (г), вес селезенки (г), вес сердца (г), вес почек (г), вес надпочечников (г), вес тимуса (г), вес поджелудочной железы (г).

Статистическая обработка материала была проведена с помощью математического непараметрического метода анализа парных регрессий (табл. 6).

Таблица 6

Парные регрессии

	Плод			Вес внутренних органов в граммах							
	Темп гестац. (нед.)	Вес (г)	Рост (см)	Мозг	Легкие	Сердце	Печень	Селез.	Почки	Надпоч.	Тимус
Темп гестац. (нед.)	1,00	0,80	0,77	0,82	0,65	0,44	0,62	0,52	0,65	0,59	0,54
Вес (г)	0,80	1,00	0,86	0,82	0,75	0,55	0,82	0,63	0,74	0,77	0,68
Рост (см)	0,77	0,86	1,00	0,77	0,72	0,56	0,69	0,55	0,68	0,66	0,62
Мозг	0,82	0,82	0,77	1,00	0,75	0,52	0,74	0,59	0,75	0,69	0,68
Легкие	0,65	0,75	0,72	0,75	1,00	0,49	0,74	0,57	0,69	0,70	0,64
Сердце	0,44	0,55	0,56	0,52	0,49	1,00	0,57	0,52	0,54	0,51	0,41
Печень	0,62	0,82	0,69	0,74	0,74	0,57	1,00	0,73	0,72	0,83	0,64
Селез.	0,52	0,63	0,55	0,59	0,57	0,52	0,73	1,00	0,61	0,60	0,48
Почки	0,65	0,74	0,68	0,75	0,69	0,54	0,72	0,61	1,00	0,72	0,67
Надпоч.	0,59	0,77	0,66	0,69	0,70	0,51	0,83	0,60	0,72	1,00	0,64
Тимус	0,54	0,68	0,62	0,68	0,64	0,41	0,64	0,48	0,67	0,64	1,00

Таблица 7

Множественная регрессия

	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(283)	p-level
Intercept			18,61983	1,360887	13,68213	0,000000
Вес (г)	0,392816	0,077601	0,00202	0,000398	5,06198	0,000001
Рост (см)	0,192035	0,062204	0,13290	0,043051	3,08715	0,002221
Вес гол. мозга (г)	0,556921	0,059350	0,02662	0,002837	9,38363	0,000000
Вес легких (г)	0,014218	0,051274	0,00366	0,013192	0,27728	0,781766
Вес сердца (г)	-0,053785	0,038280	-0,03371	0,023991	-1,40505	0,161104
Вес печени (г)	-0,168083	0,070044	-0,01764	0,007350	-2,39969	0,017055
Вес селезенки (г)	0,044368	0,044332	0,04183	0,041794	1,00082	0,317770
Вес почек (г)	0,016324	0,052564	0,00950	0,030591	0,31054	0,756376
Вес надпочечников (г)	-0,028776	0,057390	-0,04752	0,094767	-0,50141	0,616471
Вес тимуса (г)	-0,117520	0,044396	-0,12470	0,047106	-2,64711	0,008573

Таблица 8

Множественная регрессия

	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(288)	p-level
Intercept			18,77699	1,327279	14,14698	0,000000
Вес (г)	0,394273	0,076504	0,00202	0,000392	5,15361	0,000000
Рост (см)	0,180255	0,059650	0,12475	0,041283	3,02187	0,002738
Вес гол. мозга (г)	0,564815	0,056074	0,02700	0,002680	10,07276	0,000000
Вес печени (г)	-0,168105	0,053120	-0,01764	0,005574	-3,16459	0,001719
Вес тимуса (г)	-0,115725	0,042295	-0,12279	0,044877	-2,73616	0,006602

Было установлено, что между всеми параметрами существует прямая связь, причем самая слабая $R=0,41$ между показателями «вес тимуса» и «вес сердца», а самая сильная $R=0,86$ между показателями «рост» и «вес» (табл. 7).

Результаты анализа методом множественной регрессии показали, что вычисленные коэффициенты были незначимыми для следующих факторов: «вес легких», «вес сердца», «вес селезенки», «вес почек», «вес надпочечников». Эти факторы были исключены из уравнения.

Скорректированный коэффициент детерминации был равен Adjusted $R^2=0,74685222$.

Статистика Фишера $F(10,283)=86,646$ свидетельствовала, что ни один из коэффициентов регрессионного уравнения нулю не равен.

После исключения из уравнения незначимых факторов была получена следующая множественная регрессия (табл. 8).

Анализ ошибок регрессионного уравнения, проведенный по статистическому методу Дарбина-Уотсона дал коэффициент ($DW=2,123574$), который находился в пределах от 1,82 до 2,18 (близкий к значению 2), что подтверждает отсутствие автокорреляции остатков (рис. 1).

Полученное регрессионное уравнение имеет следующий вид:

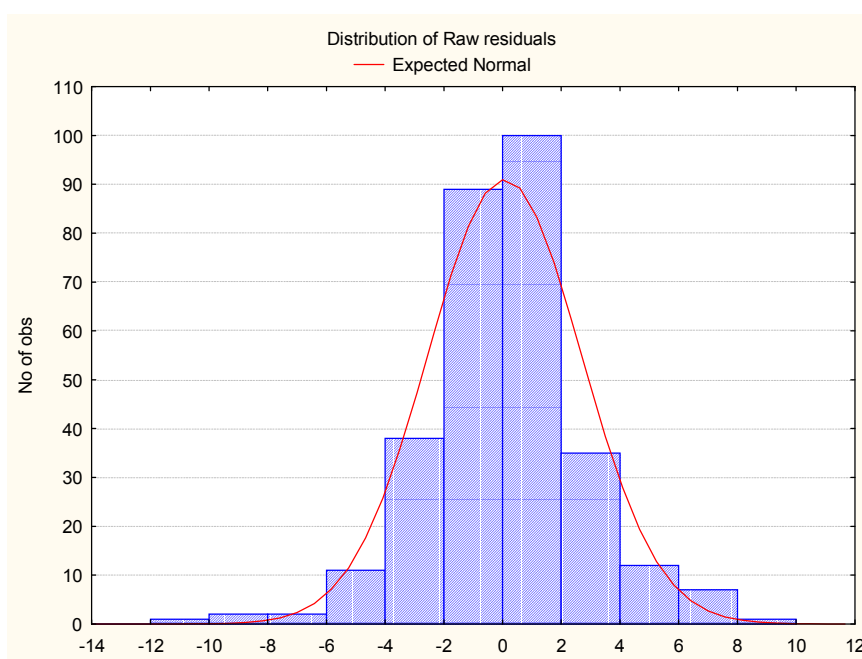


Рис. 1. Анализ ошибок регрессионного уравнения.

Срок гестации = $18,777 + 0,002 \times \text{вес плода (г)} + 0,125 \times \text{рост плода (см)} + 0,027 \times \text{вес мозга (г)} - 0,018 \times \text{вес печени (г)} - 0,123 \times \text{вес тимуса (г)}$

Скорректированный коэффициент детерминации $\text{Adjusted } R^2 = 0,74685222$ указывает, что факторы, включенные в уравнение, объясняют 74,7% влияния на темп гестации. Полученное регрессионное уравнение имеет хорошие прогнозные качества.

При сравнении коэффициентов детерминации двух полученных нами уравнений видно, что коэффициент второго уравнения (0,74685222) больше, чем коэффициент первого уравнения (0,70880434), поэтому второе уравнение предпочтительнее первого.

Заключение

1. Наиболее достоверными и значимыми для определения гестационного возраста плода и новорожденного являются следующие антропометрические показатели: вес плода (г) и длина стопы (см).

2. Для определения гестационного возраста с использованием этих показателей получена следующая формула:

Срок гестации = $16,39387 + 0,00223 \times \text{вес плода (г)} + 1,95595 \times \text{длина стопы (см)}$.

Срок гестации, определяемый по первой формуле можно назвать «антропометрическим».

3. Для определения гестационного возраста плода по его весоростовым и весовым показателям наиболее достоверными являются: вес плода (г); рост плода (см); вес головного мозга (г); вес печени (г); вес тимуса (г).

4. Для определения гестационного возраста с использованием этих показателей получена следующая формула:

Срок гестации = $18,777 + 0,002 \times \text{вес плода (г)} + 0,125 \times \text{рост плода (см)} + 0,027 \times \text{вес мозга (г)} - 0,018 \times \text{вес печени (г)} - 0,123 \times \text{вес тимуса (г)}$.

Срок гестации, определяемый по второй формуле можно назвать «морфометрическим».

5. Первая формула может быть использована в работе врачей-неонатологов родильных отделений и в патологоанатомической службе. Вторая формула может быть использована как в патологоанатомической, так и в судебно-медицинской практике для уточнения срока гестации мертворожденных плодов в случае отсутствия достоверных или полных клинических данных.

6. Использование математического анализа позволяет устанавливать наличие тесных корреляционных связей между отдельными показателями, как отражение генетической детерминированности морфологических признаков. Таким образом, математический анализ позволяет обьективизировать результаты морфологического исследования.

Литература

1. Карпов, С.Л. Зависимость массо-ростовых показателей плода от места расположения плаценты / С.Л. Карпов, Н.А. Иванова // Акушерство и гинекология. – 1983. – № 10. – С. 29-30.
2. Лихачева, Н.В. Синдром задержки внутриутробного развития у новорожденных / Н.В. Лихачева // Медицина сегодня и завтра. – 2000. – № 1. – С. 76-78.
3. Мидлил, В. Практическая неонатология / В. Мидлил, Й. Воцел. – М.: Медицина, 1986. – 272 с.
4. Милованов, А.П. Патология системы мать-плацента-плод / А.П. Милованов. – М., 1999.
5. Патология / под ред. М.А. Пальцева [и др.]. – М., 2002.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. Издательство Медиа Сфера. – М., 2003. – 312 с.
7. Болезни плода, новорожденного и ребенка / Е.Д. Черствой [и др.]. – Мн.: Выш. шк., 1991. – 477 с.
8. Шабалов, Н.П. Задержка внутриутробного роста и развития / Н.П. Шабалов // Неонатология. – М.: МЕДпресс-инфо, 2006. – Т. 1. – С. 88-109.
9. Шапаренко, П.Ф. Математическая морфология – путь к обьективизации исследования / П.Ф. Шапаренко // Принципы пропорции, симметрии, структурной гармонии и математического моделирования в морфологии: материалы междунар. симп. – Винница, 1997. – С. 3-6.

НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ АРТРИТ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ СЫВОРОТОЧНОЙ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕАЗНОЙ АКТИВНОСТИ

ВОЛКОВА М.В.

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

Резюме. Проведено исследование сывороточной ДНК-азной активности у пациентов с недифференцированным артритом. Выполнено проспективное наблюдение за исследуемой группой в течение 12 месяцев с оценкой исходов недифференцированного артрита. На основании исходов пациенты стратифицированы на 3 группы: пациенты, у которых развился ревматоидный артрит; выздоровевшие и пациенты, у которых развился реактивный артрит.

Уровни сывороточной ДНК-азной активности в группе пациентов, у которых развился ревматоидный артрит, статистически значимо ($p < 0,01$) превышали значения ДНК-азной сывороточной активности в группе пациентов, у которых развился реактивный артрит, и выздоровевших лиц.

Выявление у пациентов с недифференцированным артритом повышенной сывороточной ДНК-азной активности является вероятным предиктором развития хронического воспалительного процесса в суставах и трансформации в ревматоидный артрит.

Ключевые слова: недифференцированный артрит, нуклеазная активность, сывотка крови.

Abstract. The investigation of serum DNase activity in patients with undifferentiated arthritis was performed. We conducted prospective study within 12 months with the assessment of the outcomes of undifferentiated arthritis. On the basis of the outcomes patients from the studied group were divided into 3 subgroups: patients in whom rheumatoid arthritis developed, the recovered persons and patients in whom reactive arthritis developed.

The levels of serum DNase activity in patients with rheumatoid arthritis were significantly ($p < 0,01$) higher than the values of serum DNase activity in patients with reactive arthritis and the recovered persons.

The revealing of elevated serum DNase activity in patients with undifferentiated arthritis is a probable predictor of chronic inflammatory process development in the joints and its transformation into rheumatoid arthritis.

Термин «недифференцированный артрит» (НдА) был введен Лейденовской клиникой раннего артрита в Нидерландах, ког-

да возникла необходимость описывать случаи воспалительного артрита, который не соответствовал критериям ни одного заболевания. [6]. В настоящее время диагноз НдА остается диагнозом исключения, и это, безусловно, влияет на терапевтическую стратегию в каждом отдельном случае, порой затрудняя выполнение современной ревматологической

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии, тел. 8 (0212) 22-40-83 – Волкова М.В.

стратегии «treat to target», то есть достижения ремиссии заболевания с помощью доступных в настоящее время терапевтических средств. Поэтому все случаи НдА должны рассматриваться как потенциальные случаи персистирующего воспалительного артрита, включая ревматоидный артрит [16].

Ранняя диагностика ревматоидного артрита (РА) в настоящее время является одной из главных целей современной ревматологии, так как установленный в ранние сроки (первые 3-6 месяцев) диагноз позволяет определить терапевтическую стратегию и повлиять на природу заболевания, что, в свою очередь, предотвратит повреждение суставов и нарушения функциональной деятельности пациента. В многочисленных исследованиях подчеркивается важность ранней агрессивной терапии РА и преимущества данной стратегии [8,13,17]. В девяностых годах 20-го столетия для решения задачи ранней диагностики и назначения лечения артрита во всем мире были сформированы когорты пациентов с ранними артритами. Частота встречаемости НдА в данных когортах варьировала от 23% до 81%. Частота трансформации НдА в РА составляла от 13% до 54%, а 20-60% случаев НА заканчивались выздоровлением [16].

Многочисленные исследования в настоящее время направлены на поиски предикторов РА, так как это позволило предсказать развитие заболевания и вовремя предпринять профилактические меры. На роль предикторов РА в первую очередь претендуют показатели системы иммунитета: аутоантитела, цитокины, а также биологические молекулы, задействованные в регуляции жизненного цикла клетки, факторы транскрипции и трансляции, факторы роста, внутриклеточные ферменты и т.д. Согласно литературным данным, исследование крови пациентов с НдА на наличие антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и ревматоидного фактора (РФ) может быть использовано для прогнозирования трансформации НдА в РА [4]. В то же время некоторые авторы отмечают наличие АЦЦП и РФ у пациентов с НдА и сопутствующей аутоиммунной и инфекционной патологией [11].

В последнее время активно изучается роль ферментов, участвующих в процессе деградации ДНК – ДНКаз. Представляют интерес исследования ДНКазной активности при системной красной волчанке, так как предполагается участие данных ферментов в этиопатогенезе заболевания. [5]. Также обнаружено нарушение деградации ДНК при ревматоидном артрите. [12]. Исследованы генетические предпосылки ДНКазной активности при ревматоидной артрите. [10].

Сывороточная ДНКазная активность в настоящее время изучается как маркер ишемического повреждения миокарда [14].

Ранее нами обнаружено увеличение сывороточной ДНК-азной активности при раннем РА, однако ДНК-азная сывороточная активность при НдА в настоящее время остается неизученной.

Целью нашего исследования явилось исследование уровней сывороточной ДНК-азной активности у пациентов с НдА с целью определения возможного использования ее оценки для прогнозирования исходов НдА.

Методы

В исследовании принял участие 51 пациент с НдА (29 женщин (52,7%) и 26 мужчин (47,3%)), находившийся на стационарном лечении в ревматологическом отделении УЗ «Витебская областная клиническая больница». Средняя длительность болезни пациентов с НдА составила $4,08 \pm 2,60$ месяца (95%ДИ: 3,13-5,03). Серопозитивными по РФ были 7 пациентов (13,7%). Средняя величина DAS28 составила $5,13 \pm 1,66$ (95%ДИ: 4,52-5,740). На следующий день после госпитализации пациентов проводилось клиническое обследование, выполнялся забор крови из локтевой вены и исследовалась ДНК-азная сывороточная активность. В дальнейшем пациенты наблюдались нами в течение года (через 6 месяцев и через 12 месяцев) с оценкой соответствия имеющихся клинических данных и результатов лабораторного и инструментального обследования классификационным критериям ревматических заболеваний.

Материалом для исследования явилась сыворотка крови пациентов. Метод определения ДНКазной активности сыворотки крови основан на образовании и осаждении сгустка ДНК 2-этокси-6,9-диаминоакридина лактатом (риванолом) [1]. При постановке реакции ДНКазной активности концентрация рабочего раствора ДНК составляла 0,25-0,35 мг ДНК/мл. Для работы использовали рабочее разведение сыворотки 1/5. Постановку реакции проводили в центрифужных пробирках. К 0,1 мл разведенной сыворотки прибавляли 0,2 мл стандартизованного раствора ДНК и 0,1 мл 0,02 М Трис-НСl буфера, содержащего 0,01 М $MgCl_2$, pH 8,3. Пробы ставились в пробирках. Для контролей использовался 0,02 М Трис-НСl буфер pH 8,3, не содержащий солей магния, что блокирует ДНКазную активность, а также сыворотка донора, не проявляющая собственной ДНКазной активности в разведении 1/5. Пробы инкубировали при 37°C в течение 2 часов. После инкубации к пробам прибавляли по 20 мкл 0,75% риванола. Проводили визуальный учет реакции в баллах. 0 – отсутствие активности (компактный сгусток); 1 – минимальная активность (рыхлый сгусток); 2 – слабая активность (рыхлый сгусток, хлопья, нити); 3 – умеренная активность (хлопья, нити); 4 – высокая активность (распад сгустка, хлопья, нити); 5 – максимальная активность (полный распад сгустка с образованием гомогенной взвеси).

Статистический анализ результатов исследования был выполнен с использованием аналитического пакета Statistica 7.0 и программы MedCalc Statistics 10.2.00. Для проверки нормальности распределения изучаемых признаков применялся тест Колмогорова-Смирнова. Для описания признаков, не имеющих нормального распределения, использовались медиана (Me), размах (Min-Max) и межквартильный интервал (25-й и 75-й процентиля). Проводилось парное сравнение групп с использованием непараметрического теста для проверки достоверности различий изучаемых признаков в независимых выборках – U-тест Манна-Уитни (Mann-Whitney). Анализ достоверности различий относительных величин выполнялся по критерию χ^2 . Для оценки диаг-

ностической точности разработанных лабораторных тестов выполнялся ROC (Receiver Operator Characteristic) – анализ и проводился расчет операционных характеристик тестов [2].

Результаты и обсуждение

По результатам 12-месячного наблюдения оказалось, что полное выздоровление наступило у 8 пациентов (15,7%), критерии РА развились у 11 пациентов (21,6%), диагноз РеА был установлен у 29 пациентов (56,7%). У одного пациента была диагностирована системная красная волчанка (2%), а у 2 пациентов (4%) в ходе динамического наблюдения диагноз не был верифицирован.

В группе пациентов с установленным диагнозом РА уровень сывороточной ДНКазной активности (5,0 (Min-Max 2,0-5,0) (межквартильный интервал 3,5-5,0)) оказался статистически значимо выше ($p=0,0029$), чем у пациентов с РеА (3,0 (Min-Max 1,0-5,0) (межквартильный интервал 2,0-3,0)), а также выше ($p=0,0091$), чем у выздоровевших пациентов (2,0 (Min-Max 1,0-5,0) (межквартильный интервал 1,5-2,0)). Не было установлено статистически значимых различий между уровнями ДНКазной активности сыворотки крови у пациентов с РеА и у выздоровевших пациентов ($p=0,06$). У пациента с системной красной волчанкой была определена наивысшая ДНКазная активность сыворотки крови (5 баллов), а у 2 пациентов без верификации диагноза отмечалась ДНКазная сывороточная активность, равная 2 и 3 балла соответственно. Наблюдения за данными пациентами продолжается.

В ходе выполнения ROC-анализа результатов определения сывороточной ДНКазной активности оказалось, что пациенты с диагнозом РА, установленным в ходе динамического наблюдения, имели активность равную 4 и более баллов (cut-off). При этом чувствительность метода оказалась равной 81,82% (95%ДИ: 48,2-97,2), специфичность – 80,6% (95%ДИ: 64,0-91,8), отношение правдоподобия положительного результата теста (ОП+) – 4,21 (95%ДИ: 3,1-5,8), отношение правдоподобия отрицательного результата теста (ОП-) – 0,23 (95%ДИ: 0,05-0,9).

Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов [15], наиболее полезными для диагностики ревматических заболеваний являются лабораторные тесты с ОП+>5 и ОП-<0,2; полезными – с ОП+>2 и <5, ОП->0,2 и <0,5; не имеющими пользы – с ОП+<2 и ОП->0,5. Таким образом, операционные характеристики теста диагностики РА из группы НдА на основе определения сывороточной ДНК-азной активности позволяют классифицировать данный тест как полезный для диагностики ревматических заболеваний.

При оценке частот встречаемости высоких уровней ДНКазной активности сыворотки крови (4 балла и более) установлено, что данный уровень активности был характерен для 8 из 11 пациентов с РА, 4 из 29 пациентов с РеА и для 1 из 8 выздоровевших пациентов. При сравнении относительных величин по методу χ^2 было установлено статистически значимое превышение частот встречаемости высоких уровней ДНК-азной активности сыворотки крови у пациентов с РА по сравнению с пациентами с РеА ($p=0,0003$) и выздоровевшими пациентами ($p=0,0094$), однако анализируемые показатели у пациентов с РеА и выздоровевшими пациентами не различались ($p=0,92$).

В настоящее время активно исследуется влияние ДНК-азной активности сыворотки крови на патогенез таких аутоиммунных заболеваний, как сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, системная красная волчанка, а также на патогенез злокачественных процессов [3]. Данные этих исследований неоднозначны, так как авторы используют различные методики для определения ДНКазной активности, при генетическом анализе рассматриваются отдельные последовательности генома, что не позволяет сопоставить полученные результаты. В то же время феномен сывороточной ДНК-азной активности является сложным явлением, в котором участвуют как сывороточные ферменты, так и другие белки сыворотки крови, молекулы межклеточного взаимодействия, компоненты комплемента, клетки крови. ДНК-азная активность сыворотки при различных патологических состояниях остается в настоящее время недостаточ-

но изученной и требует дальнейших исследований в этой области.

При недифференцированных артритах сывороточная ДНК-азная активность прежде не изучалась. Обнаруженные в нашем исследовании взаимосвязи позволяют рассматривать повышение сывороточной ДНК-азной активности как вероятный предиктор развития хронического воспалительного процесса в суставах, в частности ревматоидного артрита. Данная взаимосвязь может рассматриваться как критерий для назначения базисной терапией метотрексатом при обнаружении ДНК-азной сывороточной активности более 4 баллов согласно нашей методике. Для более тщательного изучения данного факта необходимо увеличить количество исследуемых пациентов, а также провести сравнительный анализ полученных показателей с доступными референтными методами.

Заключение

1. Проведено исследование ДНК-азной активности сыворотки крови у пациентов с недифференцированным артритом, в исследуемой группе выявлена гетерогенность по уровням ДНКазной активности.

2. Установлено статистически значимое превышение частот встречаемости высоких уровней ДНК-азной активности сыворотки крови у пациентов с РА по сравнению с пациентами с РеА ($p<0,01$) и выздоровевшими пациентами ($p<0,01$), однако анализируемые показатели у пациентов с РеА и выздоровевшими пациентами не различались ($p>0,05$).

3. Тест, разработанный на основе определения ДНК-азной активности сыворотки крови, является полезным для прогнозирования исхода недифференцированного артрита в ревматоидный артрит с чувствительностью метода, равной 81,82% (95%ДИ: 48,2-97,2), специфичностью – 80,6% (95%ДИ: 64,0-91,8).

Литература

1. Способ определения ДНК-азной активности: пат. 243А Респ. Беларусь, МПК C12 Q1/34, C 12 N 9/22 / К.С. Азаренок, И.И. Генералов, А.Г. Голубева, Н.В.

- Железняк // Открытия Изобрет. – 1996. – № 3. – С. 174.
2. Насонов, Е.Л. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний / Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова. – М., 2006. – 70 с.
 3. A novel mutation in the DNASE1 gene is related with protein instability and decreased enzyme activity in thyroid autoimmunity / M. Dittmar [et al.] // J. Autoimmun. – 2009. – Vol. 32, №1. – P. 7-13.
 4. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study / F. A. van Gaalen [et al.] // Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 50, № 3. – P. 709-715.
 5. Caspase-activated DNase is required to maintain tolerance to lupus nuclear autoantigens / N.R. Jog [et al.] // Arthritis Rheum. – 2011. – Nov 29. doi: 10.1002. – Art. 33448.
 6. Comparison of long term outcome of patients with rheumatoid arthritis presenting with undifferentiated arthritis or with rheumatoid arthritis: an observational cohort study / J. van Aken [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 65, № 1. – P. 20-25.
 7. Evaluation of third generation anti-CCP antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis after 4 years of follow-up / J.L. Caro-Oleas [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2008. – Vol. 26, № 3. – P. 461-463.
 8. Firth, J. Rheumatoid arthritis: treating to target with disease-modifying drugs / J. Firth // Br.J. Nurs. – 2011. – Vol 20, № 19. – P. 1240-1245.
 9. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: an introduction. American college of rheumatology ad hoc committee on immunologic testing guidelines / A.F. Kavanaugh [et al.] // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 47. – P. 429-433.
 10. Homozygosity for DNASE2 single nucleotide polymorphisms in the 5'-regulatory region is associated with rheumatoid arthritis / M. Rossol [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68, № 9. – P. 1498-503.
 11. IgG RF and anti-CCP2 antibody can be positive in undifferentiated arthritis due to streptococcal infection, hepatitis B virus, tuberculosis, trauma and hypothyroidism: a preliminary study / U. Singh // Rheumatol. Int. – 2011. – Jul 26. [Epub ahead of print].
 12. Nagata, S. Rheumatoid polyarthritis caused by a defect in DNA degradation / S. Nagata // Cytokine & Growth Factor Reviews. – Vol. 19, № 3. – P. 295-302.
 13. Resman-Targoff, B. H. Aggressive treatment of early rheumatoid arthritis: recognizing the window of opportunity and treating to target goals / B.H. Resman-Targoff, M.P. Cicero // Am. J. Manag. Care. – 2010. – Vol. 16. – Suppl. 9. – P. S249-58.
 14. Serum deoxyribonuclease I activity can be a useful diagnostic marker for the early diagnosis of unstable angina pectoris or non-ST-segment elevation myocardial infarction / K. Fujibayashi // J. Cardiol. – 2012. – Feb 24. [Epub ahead of print].
 15. Shojania, K. What laboratory tests are needed? / K. Shojania // CMAJ. – 2000. – Vol. 162. – P. 743-746.
 16. Undifferentiated arthritis-disease course assessed in several inception cohorts / K.N. Verpoort [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2004. – Vol. 22, №5. – Suppl. 35. – P. S12-7.
 17. Wollenhaupt, J. Early and advanced rheumatoid arthritis. Diagnosis and state of the art therapy strategy / J. Wollenhaupt, K. Kögler. // Z Rheumatol. – 2012. – Vol. 71, № 1. – P. 53-61.

Поступила 06.12.2011 г.
Принята в печать 02.03.2012 г.

ХАРАКТЕРИСТИКА ВАРИАНТНОСТИ БИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИИ

ГИРСА В.Н.

УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи»

Резюме. Объектом исследования были 249 пациентов с клинической манифестацией билиарной патологии и 28 здоровых человека в контрольной группе. Синдром функционального расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди является наиболее специфичной характеристикой клинической манифестации у пациентов с билиарной патологией (хроническим холециститом, желчнокаменной болезнью, дисфункцией желчного пузыря). Установлены факторы вариантности билиарной патологии: морфологические изменения стенки желчного пузыря, нестабильность дисперсности содержимого желчного пузыря, серологические маркеры вирусных гепатитов. Определена клиническая значимость билиарного сладжа как фактора формирования синдрома функционального расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди. Повышение эффективности диагностики билиарной патологии, с наличием сладжа в желчном пузыре, достигается сочетанием дифференцированной оценки вариантности клинических проявлений, эхографических особенностей желчного пузыря и микроскопической оценкой пузырной порции желчи. Включение в терапию лечебного дуоденального зондирования повышает эффективность терапии билиарной патологии по оценке клинических проявлений.

Ключевые слова: билиарная патология, билиарная дисфункция, билиарный сладж, диагностика, лечение.

Abstract. The object of the research was 249 patients with clinical manifestation of biliary pathology and 28 healthy persons in the control group. Gallbladder and Oddi's sphincter functional disorder syndrome is the most specific characteristic of clinical manifestation in patients with biliary pathology (chronic cholecystitis, cholelithiasis, gallbladder dysfunction). Factors of biliary pathology variance have been established: morphological changes of the gallbladder wall, instability of gallbladder contents dispersion, viral hepatitis serological markers. Clinical importance of biliary sludge as a factor of gallbladder and Oddi's sphincter functional disorder syndrome formation has been determined. Higher efficiency of biliary pathology diagnosis in the presence of biliary sludge is achieved by combination of differentiated assessment of clinical manifestations variation, echographic peculiarities of the gallbladder and microscopic study of the gallbladder bile portion. Therapeutic duodenal intubation inclusion in the treatment scheme increases the efficacy of biliary pathology management by the evaluation of clinical manifestations.

Целенаправленное обследование различных групп населения позволяет обнаружить клинические признаки билиарной патологии от 3,4 до 32,3% случаев (в среднем 19,2%) [1, 2]. Возникновение клинических проявлений заболевания желчевы-

делительной системы связывают с первичными или вторичными функциональными расстройствами желчного пузыря и желчевыводящих путей, с заболеваниями гепатопанкреато-дуоденальной зоны [1, 3, 4]. К нарушению функций желчевыводящих путей нередко приводят различные инфекции и инвазии, в том числе вирусные гепатиты [1, 5]. В то же время существует неоднозначное отношение к

Адрес для корреспонденции: 210037, г. Витебск, пр-т Победы, 21-1-25, тел.: +375 (33) 675-21-68 – Гирса В.Н.

оценке значимости особенностей содержимого желчного пузыря и, в частности, билиарного сладжа (низкоэхопозитивной взвеси в просвете желчного пузыря) в возникновении клинической манифестации билиарной патологии, что связано с применением различных диагностических методов и различной интерпретацией клинических данных [3, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. Недостаточно изучены вопросы взаимосвязи клинической манифестации билиарной патологии, с одной стороны, и с другой стороны, состояния стенки желчного пузыря, нестабильности дисперсности желчи, состояния органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, активности регуляторных систем (вегетативная регуляция, гормоны) [4, 6-8].

Медико-социальная значимость исследования вариантности билиарной патологии обусловлена ее широкой распространенностью среди взрослого населения, экономическими потерями в связи со снижением работоспособности и качества жизни пациентов, затратами на нередко необоснованные и дорогостоящие методы диагностики и лечения [1, 3, 4, 9, 11]. В этом аспекте следует считать обоснованным проведение исследования, направленного на характеристику факторов вариантности билиарной патологии с уточнением клинической значимости и диагностики билиарного сладжа и подходов к коррекции клинических проявлений.

Цель работы – определить клинико-лабораторные и функциональные факторы, характерные для вариантности билиарной патологии, с акцентом на сладж в желчном пузыре и уточнением эффективности некоторых вариантов медикаментозной и адаптационной терапии.

Методы

Обследовано 249 пациентов с наличием боли или дискомфорта в правом верхнем квадранте живота, в том числе с диагнозом: желчнокаменная болезнь (ЖКБ; К 80) – 99 пациентов, хронический некалькулезный холецистит (ХНХ; по МКБ-10 К 81.1) – 47 пациентов, дисфункция желчного пузыря (ДЖП; К 82.8) – 43 пациента, хронический гепатит

(ХГ, К 73.9) – 42 пациента, а также 18 пациентов с клиническими проявлениями билиарной диспепсии (К 30), ассоциированными с другой патологией органов пищеварения. Медиана возраста пациентов составила 40,0 лет [28,0-48,0], соотношение мужчин и женщин – 123/126. Контрольную группу составили 28 практически здоровых человека в возрасте от 20 до 44 лет (медиана возраста – 27,0; $Z=2,87$; $p=0,004$ относительно общей группы пациентов), соотношение мужчин и женщин – 14/14.

Показатели субъективной клинической симптоматики оценивались по данным расспроса и анкетирования пациентов. Объективную клиническую симптоматику оценивали по данным физикального обследования. При оценке клинической симптоматики определяли наличие у пациентов субъективных клинических критериев синдрома функционального расстройства желчного пузыря (ЖП) и сфинктера Одди (СО) (Рим- III, 2006) [4]:

1. Эпизоды болей в эпигастрии и/или правом верхнем квадранте живота продолжительностью 30 минут и более.

2. Рецидивы болей с различными интервалами (не ежедневно).

3. Боль достигает устойчивого уровня;

4. Интенсивность боли – от умеренной до сильной – достаточная, чтобы прервать ежедневную деятельность пациента и вынудить его обратиться за неотложной медицинской помощью.

5. Боль не облегчается после стула.

6. Боль не облегчается при перемене положения тела.

7. Боль не облегчается приемом антацидов.

Подтверждающие критерии.

Боль может сочетаться с одним или более из следующих симптомов:

1) боль сочетается с тошнотой и рвотой;

2) боль иррадирует в спину и/или правую подлопаточную область;

3) боль пробуждает пациента посреди ночного сна.

При отсутствии у пациентов признаков синдрома функционального расстройства ЖП и СО (далее – синдром билиарной дисфункции) определяли синдром билиарной диспепсии по следующим критериям [1, 2]:

1. Периодические боли в правом верхнем квадранте живота или ощущение дискомфорта той же локализации.

2. Длительность эпизодов болей либо дискомфорта различная и колеблется у конкретного пациента от 5-10 до 30 минут и более.

3. Уровень боли или дискомфорта неустойчивый.

4. Интенсивность боли или дискомфорта недостаточная, как правило, чтобы прервать ежедневную деятельность пациента и вынудить его немедленно обратиться за неотложной медицинской помощью.

5. Боль и дискомфорт не облегчается после стула, при перемене положения тела, приемом антацидов.

Подтверждающие критерии.

Боль или дискомфорт в правом верхнем квадранте живота может сочетаться с одним или более из следующих симптомов:

1) тошнотой и, значительно реже, с рвотой;

2) иррадиацией боли в спину и/или правую подлопаточную область;

3) непереносимостью жирной пищи;

4) горькой отрыжкой и привкусом во рту;

5) неустойчивым стулом.

Обследование включало оценку субъективной и объективной клинической симптоматики, клиничко-лабораторные методы (общий и биохимический анализ крови, скрининговое исследование серологических маркеров вирусных гепатитов (HBs-АГ, анти-HCV, анти-D методом ИФА), микроскопия пузырной желчи В, инструментальные методы – трансабдоминальную эхографию (УЗИ) гепатопанкреатодуоденальной зоны, многофракционное дуоденальное зондирование (МФДЗ), фиброгастродуоденоскопию (ФГДС), кардиоинтервалографию.

Нарушение функционального состояния желчного пузыря и желчевыводящих путей определяли во время динамической эхографии билиарной системы с энтеральным холекинетиком сорбитом по снижению опорожнения желчного пузыря менее 50,0% от исходного объема либо повышению более 70,0% [6, 7, 10], а также по показателям многофракционного дуоденального зондирования (МФДЗ) [8].

Содержание холецистокинина в плазме крови определяли методом РИА при помощи тест-системы холецистокинин-октапептид ССК–26-33 производства Phoenix Pharmaceutical, Inc. (США) натощак и в момент максимального опорожнения желчного пузыря (по данным динамической эхографии), как правило, на 30-40 минутах после приема внутрь 20,0 г сорбита [7].

Для количественной оценки (в баллах) функционального состояния уровней вегетативной регуляции, связанных с высшими психическими (когнитивными) функциями коры головного мозга, применен психологический опросник Спилбергера–Ханина с определением уровней личностной и ситуационной тревожности. Наличие вегетативной дисфункции устанавливали с помощью оценки в баллах ответов пациентов на опросник А.М. Вейна [11]. Вегетативный тонус пациентов исследовался на основании параметров спектрального анализа вариабельности сердечного ритма с помощью метода кардиоинтервалографии в соответствии с требованиями «Стандарта измерения, физиологической интерпретации и клинического использования вариабельности сердечного ритма», принятого в 1996 г. Европейским обществом кардиологов и Северо-Американской ассоциацией электрофизиологов с некоторыми дополнениями (Р.М. Баевский, 2001).

Диагноз «дисфункция желчного пузыря и сфинктера Одди» основывался на диагностических критериях функциональных расстройств желчного пузыря (ЖП) и сфинктера Одди (СО) Римского III консенсуса (2006 г.) при отсутствии данных за другую гепатобилиарную патологию [4]. Диагноз «хронический холецистит» верифицировали на основании клинических данных, характерных изменений стенки желчного пузыря по данным эхографии (толщина стенки 3 мм и более, уплотнение и деформация стенки и др.) и результатов исследования дуоденального содержимого (микроскопия осадка) [1, 3, 8, 12]. Диагноз «желчнокаменная болезнь» устанавливали на основании выявления при эхографии конкрементов в просвете желчного пузыря.

Критерии включения в группу пациентов: наличие жалоб на периодические боли или дискомфорт в правом верхнем квадранте живота на момент осмотра или в анамнезе не менее 6 месяцев и проявляющиеся не менее 3 месяцев, а также трансабдоминальная эхография желчного пузыря (УЗИ ЖП), желчевыводящих путей, печени, поджелудочной железы и других органов брюшной полости.

Критерии включения в контрольную группу – отсутствие на момент обследования субъективных и объективных клинико-лабораторных и инструментальных признаков патологии органов системы пищеварения.

Критерии исключения из исследования: тяжелое течение хронического холецистита и желчнокаменной болезни, выраженная активность воспалительного процесса в печени и поджелудочной железе, эрозивно-язвенная патология гастродуоденальной зоны в стадии обострения, признаки острой патологии или обострения заболеваний органов других систем.

Диагностика билиарного сладжа (БС) осуществлялась по данным УЗИ ЖП и микроскопии дуоденального аспирата порции «В», полученной во время процедуры МФДЗ [1, 8, 9, 12, 13]. УЗИ ЖП проводили на аппаратах ультразвуковой диагностики «Simiensi Sonoline SL-1» (Германия) и «Sonoace 3200» (Корея) натощак в утренние часы, не ранее чем через 8-12 часов после последнего приема пищи, без предварительной подготовки кишечника. БС выявляли на основании обнаружения в просвете ЖП: (1) взвеси гиперэхогенных частиц менее 2 мм в размере (микролитиаза), смещающейся при изменении положения тела; (2) эхонеоднородной желчи со сгустками; (3) замазкообразной эхонеоднородной желчи с участками, приближающимися по эхогенности к паренхиме печени, смещаемыми или фиксированными к стенке желчного пузыря [12, 13].

Основанием для диагностики БС по данным микроскопии дуоденального аспирата порции «В» («пузырная желчь») считали обнаружение более 2 кристаллов в поле зрения при 100-кратном увеличении или более 4 кристаллов в пробе [9].

Для сравнения результатов, полученных при использовании для диагностики билиарного сладжа (БС) клинических критериев билиарной дисфункции (Рим-III, 2006), трансабдоминальной эхографии желчного пузыря и сочетанного применения клинических критериев билиарной дисфункции и трансабдоминальной эхографии желчного пузыря по сравнению с результатами референтного метода диагностики – микроскопии дуоденального аспирата порции «В» - у одних и тех же пациентов и обследованных лиц из контрольной группы применили составление четырехпольной таблицы (латинского квадрата) с заполнением всех четырех полей (a, b, c, d) [14, 15].

Клиническую эффективность примененных методов лечения оценивали на основании четырехпольных таблиц абсолютных частот парных наблюдений клинической симптоматики и функциональных нарушений с расчетом разности относительных частот и ее доверительного интервала, а также показателя числа больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы достичь определенного эффекта (ЧБНЛ) [14, 15]. Экономическую эффективность диагностики билиарного сладжа и примененных методов лечения оценивали по критерию «затраты – эффективность» [15].

Статистическая обработка данных проведена на персональном компьютере при помощи стандартного пакета программ «Statistica», версия 6.0. [14].

Результаты

Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов.

Клиническая симптоматика у большинства обследованных пациентов (70,28%, ДИ 95% 64,43-75,81) соответствовала синдрому билиарной дисфункции) на основании критериев Римского III консенсуса (2006 г.) [4] (табл. 1). У 29,72% пациентов (ДИ 95% 24,19-35,57; $p=0,00001$ по Difference Test относительно синдрома билиарной дисфункции) субъективная клиническая симптоматика была расценена как признаки синдрома билиарной диспепсии.

Таблица 1

Синдромная оценка клинической симптоматики

Характеристика	Желчно-каменная болезнь (n=99)	Хрон. холецистит (n=47)	Дисфункц. желчного пузыря (n=43)	Хронич. гепатит (n=42)	Билиарная диспепсия (n=18)	Все пациенты (n=249)
Синдром билиарной дисфункции	77 (77,8%)	29 (61,7%)	43 (100,0%)	26 (61,9%)	0 (0,0%)	175 (70,3%)
Синдром билиарной диспепсии	22 (22,2%)	18 (38,3%)	0 (0,0%)	16 (38,1%)	18 (100,0%)	74 (29,7%)
Критерий Краскела – Уоллиса H (4, N=249)=66,21; p=0,00001						p=0,00001

У большинства обследованных пациентов (60,59%, ДИ 95% 54,26-66,76; Пирсона $\chi^2=39,05$, $p=1,0 \times 10^{-5}$) обнаружено снижение эффективности опорожнения желчного пузыря, чаще в группах пациентов с дисфункцией желчного пузыря и желчнокаменной болезнью.

В группах пациентов с дисфункцией желчного пузыря и билиарной диспепсией по статистически значимому ($p<0,05$) повышению уровня кортизола обнаружен дизадаптивный сдвиг гормональной регуляции, характерный для острого стресса. В группе пациентов с хроническим гепатитом выявлен сдвиг гормонального профиля крови, определяемый по снижению сывороточного уровня кортизола в сочетании с повышением уровней трийодтиронина и тироксина ($p<0,001$), что может свидетельствовать о продленном стрессе с истощением адаптационных механизмов (Ф.З. Меерсон, 1993).

По данным спектрального анализа вариабельности сердечного ритма у обследованных пациентов из общей группы и в контрольной группе в состоянии вегетативного тонуса (утром в покое натощак) обнаружено преобладание влияния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, определяемое по соотношению мощности средне- и высокочастотных спектральных диапазонов вариабельности сердечного ритма LF/HF. У пациентов с билиарной патологией, по сравнению с контролем, обнаружено статистически значимое ($p<0,05$) снижение симпатической составляющей состояния вегетативного тонуса, определяемое по показателю мощно-

сти средне-частотного спектрального диапазона вариабельности сердечного ритма (LF). В общей группе обследованных пациентов по опроснику А.М. Вейна [11], по сравнению с контрольной группой, статистически значимо чаще выявлены вегетативная дисфункция (70,21%, контроль - 11,54%; $p=1,8 \times 10^{-6}$) и высокий уровень ситуационной тревожности (54,35%, $p<0,009$).

Установлена статистически значимо выраженная связь синдрома билиарной дисфункции и характера билиарной патологии, определяемой по диагнозу основного заболевания у обследованных пациентов (Пирсона $\chi^2=66,48$; $p=1,0 \times 10^{-6}$). Пациенты с синдромом билиарной дисфункции, по сравнению с пациентами с синдромом билиарной диспепсией, характеризовались повышением ($p<0,05$) концентрации стимулированной концентрации холецистокинина и снижением чувствительности нейромышечного аппарата желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчевыводящих путей к повышению концентрации холецистокинина в плазме крови, что считают одной из причин функциональных расстройств билиарного тракта [4, 7].

Анализ факторов формирования клинической манифестации синдромов билиарной патологии.

На основе расчета показателей абсолютной и относительной вероятности (риска), шансов и отношения шансов определены статистически значимые характеристики обследованных пациентов [14, 15], связанные с синдро-

мом билиарной дисфункции (табл. 2). Абсолютный и относительные риски и шансы формирования синдрома билиарной дисфункции статистически значимо ($p < 0,05$) повышали следующие топические билиарные факторы:

- морфологические изменения стенки желчного пузыря, определяемые по деформации его формы;

- нарушения стабильности дисперсности содержимого желчного пузыря, определяемые при эхографии желчного пузыря по наличию в его просвете билиарного сладжа и конкрементов.

Не установлено статистически значимого повышения абсолютного и относительного рисков и шансов синдрома функциональ-

ного расстройства ЖП и СО, связанного с дисмоторикой желчного пузыря, определяемой по показателям динамической эхографии.

Абсолютный и относительные риски и шансы формирования синдрома билиарной диспепсии статистически значимо повышали ($p < 0,05$) следующие факторы (табл. 3):

- наличие серологических маркеров вирусных гепатитов; - перенесенная инфекция вирусных гепатитов, определяемая по совокупности наличия серологических маркеров вирусных гепатитов и острого вирусного гепатита в анамнезе;

- патология печени, определяемая по результатам клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Таблица 2

Билиарные факторы, связанные с повышением рисков и шансов синдрома билиарной дисфункции

Характеристики	Повышение абсолютного риска (ПАР)		Относительный риск (ОР)		Отношение шансов (ОШ)	
	значение	ДИ	значение	ДИ	значение	ДИ
Деформация желчного пузыря	0,15 *	0,07; 0,23	1,23 *	1,05; 1,44	2,17 *	1,17; 4,02
Конкременты желчного пузыря	0,25 *	0,12; 0,38	1,38 *	1,17; 1,63	4,79 *	1,39; 16,61
ЖКБ (конкременты и БС)	0,13 *	0,01; 0,25	1,20 *	1,02; 1,40	1,86 *	1,04; 3,33

Примечание: * - $p < 0,05$, ДИ – доверительный интервал, БС – билиарный сладж.

Таблица 3

Факторы, связанные с повышением рисков и шансов синдрома билиарной диспепсии

Характеристики	Повышение абсолютного риска (ПАР)		Относительный риск (ОР)		Отношение шансов (ОШ)	
	значение	ДИ	значение	ДИ	значение	ДИ
Маркеры вирусных гепатитов	0,19 *	0,01; 0,37	1,70 *	1,12; 2,64	2,27 *	1,08; 4,76
Маркеры вирусных гепатитов+ОВГ в анамнезе	0,19 *	0,05; 0,33	1,76 *	1,21; 2,59	2,39 *	1,28; 4,46
Патология печени	0,13	0,00; 0,26	1,50 *	1,02; 2,20	1,83 *	1,02; 3,29

Примечание: * - $p < 0,05$, ДИ – доверительный интервал, ОВГ – острый вирусный гепатит в анамнезе.

Общие факторы психовегетативного, гормонального и биохимического профиля пациентов, определяемые по параметрам оценки вегетативной дисфункции, концентрации холецистокинина в плазме крови и чувствительности к нему билиарного тракта, уровню фракций (преимущественно атерогенных) липидов крови и маркеров холестаза, статистически значимо ($0,25 < r_s < 0,47$; $p < 0,05$) ассоциировались с синдромной оценкой клинической манифестации с характеристиками боли и диспепсической симптоматики.

Ассоциация острых абдоминальных клинических событий с синдромом билиарной дисфункции и нестабильностью дисперсности содержимого желчного пузыря.

У 214 (85,9% от общей группы) обследованных пациентов с клинической манифестацией билиарной патологии по данным расспроса и представленной медицинской документации проведен анализ острых клинических абдоминальных событий за 12 месяцев (6-12 месяцев до и/или после стационарного обследования), потребовавших обращения за экстренной медицинской помощью. Учитывали острые манифестные формы билиарной патологии (острый холецистит, обострение хронического холецистита, транзиторная механическая желтуха), острые формы па-

тологии поджелудочной железы (острый и обострение хронического панкреатита) и приступы острой боли билиарного типа в верхнем правом квадранте передней брюшной стенки. Острые клинические абдоминальные события за 12 месяцев отмечали у 36,9% (ДИ95% 30,6-43,5) обследованных пациентов с клинической манифестацией билиарной патологии, статистически значимо чаще у пациентов с желчнокаменной болезнью (57,8%, ДИ95% 46,9-68,3) и с синдромом билиарной дисфункции (42,9%, ДИ95% 34,9-51,0).

Абсолютный риск острых абдоминальных событий у пациентов с синдромом билиарной дисфункции был статистически значимо выше, по сравнению с абсолютным риском при нарушении коллоидной стабильности содержимого желчного пузыря, определяемой эхографически по наличию конкрементов и билиарного сладжа. Наличие конкрементов в просвете желчного пузыря в 13,5 раза повышает вероятность (риск) и в 18,0 раз повышает шансы возникновения острых абдоминальных событий. В то же время наличие синдрома билиарной дисфункции и билиарного сладжа ассоциировано со значительно меньшим повышением риска (соответственно ОР - 1,29 и 1,79) и повышением шансов (соответственно ОШ - 2,39 и 2,38) возникновения острых абдоминальных событий за 12 месяцев (табл. 4).

Таблица 4

Анализ факторов, ассоциирующихся с повышением риска острых абдоминальных событий

Показатели	Синдром билиарной дисфункции		Билиарный сладж в желчном пузыре		Конкременты желчного пузыря	
	значение	ДИ	значение	ДИ	значение	ДИ
Абсолютный риск (АР)	0,80 *	0,70-0,88	0,43 *	0,32-0,54	0,27 *	0,17-0,37
Повышение абсолютного риска (ПАР)	0,18*	0,06-0,30	0,19 *	0,06-0,32	0,25*	0,15- 0,35
Относительный риск (ОР)	1,29*	1,09-1,53	1,79 *	1,21-2,64	13,50*	4,14-43,8
Повышение относительно-го риска	0,29	-	0,79	-	12,50	-
Шанс	3,94	-	0,76	-	0,36	-
Отношение шансов (ОШ)	2,39*	1,25 -4,57	2,38 *	1,32 -4,31	18,00	5,16-62,80

Примечание: * - $p < 0,05$, ДИ – доверительный интервал.

Клиническая значимость билиарного сладжа.

В просвете желчного пузыря при эхографии у обследованных пациентов обнаружены билиарный сладж в 32,93% (ДИ95% 27,21-38,92) случаев и конкременты в 18,85% (ДИ 95% 8,71-24,64) случаев, что в целом соответствует литературным данным о выявлении БС при билиарной патологии (до 40%) и значительно реже у практически здоровых людей [9, 13].

Преобладающим эхографическим вариантом билиарного сладжа обследованных пациентов была взвесь гиперэхогенных частиц (микролитиаз) (81,7%, 72,5-89,4), реже обнаружена замазкообразная желчь (9,8%; ДИ 95% 4,3-17,2) и эхонеоднородная желчь (8,5%; ДИ95% 3,4-15,6). Билиарный сладж по данным микроскопии дуоденального аспирата порции «В» обнаружен у обследованных пациентов с билиарной патологией в 63,6 % (ДИ95% 52,4-74,1) случаев, что значительно чаще ($\chi^2=9,38$; $p=0,0022$), по сравнению с эхографической диагностикой билиарного сладжа у тех же пациентов и соответствует данным об относительно невысокой чувствительности трансабдоминальной эхографии (до 45,0–60,0%) при диагностике БС [9]. В большинстве случаев (61,2%, ДИ 95% 47,0-74,6) билиарный сладж по данным микроскопии представлял смесь кристаллов билирубината кальция и холестерина.

Билиарный сладж, выявленный по данным эхографии, статистически значимо выражено связан с клинической манифестацией билиарной патологии (Пирсона $\chi^2=13,10$, $p=0,003$; МП $\chi^2=20,95$, $p=1,0 \times 10^{-6}$). Установлена статистически значимая умеренно выраженная связь клинической манифестации билиарной патологии у обследованных лиц и билиарного сладжа, определяемого по данным микроскопии дуоденального аспирата порции «В» (Пирсона $\chi^2=9,32$, $p<0,003$). У большинства пациентов (74,4% случаев, ДИ95% 64,3-83,3) с билиарным сладжем, выявленным эхографически, субъективная клиническая симптоматика соответствовала критериям синдрома билиарной дисфункции. Пациенты с билиарным сладжем характеризовались бо-

лее выраженной ($p<0,005$) субъективной оценкой болевого синдрома по показателям интенсивности боли и оценки симптомов, сочетающихся с болью, по сравнению с пациентами с эхонегативным содержимым желчного пузыря.

У пациентов с билиарным сладжем, подтвержденным микроскопией порции «В», обнаружена не резко выраженная тенденция ($Z=2,10$; $p=0,036$) нарушения коллоидной стабильности желчи [8], определяемая по снижению концентрации желчных кислот в дуоденальном аспирате порции «В» по сравнению с пациентами с отсутствием микроскопических признаков билиарного сладжа.

Спазм сфинктера Одди, определяемый по длительности фазы закрытого сфинктера Одди 8 и более минут, во время многофракционного дуоденального зондирования выявлен у большинства обследованных пациентов (60 случаев, 77,9%, ДИ95% 67,9-86,5). Спазм сфинктера Одди статистически значимо (85,6%) чаще имел место в подгруппе пациентов с билиарным сладжем, подтвержденным микроскопией дуоденального аспирата порции «В» по сравнению с пациентами с отсутствием микроскопических признаков билиарного сладжа (64,3%; $\chi^2=4,76$; $p=0,029$).

В подгруппе пациентов с билиарным сладжем, по сравнению с подгруппой пациентов с эхонегативным содержимым желчного пузыря, статистически значимо реже ($\chi^2=12,93$; $p=0,0003$) обнаружены серологические маркеры вирусных гепатитов (HBs-АГ, HBs-АГ+анти-D, Анти-НСV). В целом данные об инфекции вирусных гепатитов, определяемые по совокупности серологических маркеров вирусных гепатитов и острого вирусного гепатитов в анамнезе, у пациентов с эхонегативным содержимым желчного пузыря (33,3%) выявлены статистически значимо выражено чаще ($\chi^2=15,72$; $p=0,001$), по сравнению с пациентами с билиарным сладжем (9,8%).

Повышение абсолютного и относительного рисков и шансов присутствия у обследованных пациентов билиарного сладжа статистически значимо ($p<0,05$) связано преимущественно с билиарными факторами – повыше-

нием толщины стенки желчного пузыря и скоплениям слизи в желчи «В», свидетельствующие о воспалении слизистой оболочки желчного пузыря; дисфункцией сфинктера Одди, а также морфологическими изменениями паренхимы поджелудочной железы, определяемыми по изменению ее эхогенности (табл. 5).

Со снижением абсолютного и относительного рисков и шансов присутствия у обследованных пациентов билиарного сладжа статистически значимо ($p < 0,05$) связаны гепатологические факторы – инфекция вирусных гепатитов, определяемая по наличию сероло-

гических маркеров изолированно и в сочетании с ранее перенесенными острыми вирусными гепатитами, и в целом патология печени, определяемая по данным клинико-лабораторного и инструментального обследования (табл. 6).

БС, обнаруженный при микроскопии пузырной желчи «В», по данным ранговой корреляции Спирмена был статистически значимо ($r_s = 0,28$; $p < 0,05$) ассоциирован с характером гепатобилиарной патологии, определяемым по диагнозу основного заболевания; возрастом пациента, синдромной оценкой

Таблица 5

Факторы, ассоциированные с риском и шансами билиарного сладжа, выявленного по данным эхографии

Характеристики	Повышение абсолютного риска (ПАР)		Относительный риск (ОР)		Отношение шансов (ОШ)	
	значение	ДИ	значение	ДИ	значение	ДИ
Стенка желчного пузыря более 3 мм	0,16 *	0,002; 0,32	1,50 *	1,03-2,20	1,98	0,98-3,97
Маркеры вирусных гепатитов	- 0,31*	-0,43; -0,19	0,23 *	0,07; 0,72	0,13*	0,04; 0,45
Маркеры вирусных гепатитов+ОВГ	- 0,28*	-0,40; -0,16	0,33*	0,17; 0,65	0,37*	0,16; 0,84
Патология печени	- 0,29*	-0,41; -0,17	0,34 *	0,19; 0,61	0,23*	0,11; 0,47

Примечание: * - $p < 0,05$, ДИ – доверительный интервал, ОВГ – острый вирусный гепатит.

Таблица 6

Факторы, ассоциированные с риском и шансами билиарного сладжа, выявленного по данным микроскопии пузырной желчи «В»

Характеристики	Повышением абсолютного риска (ПАР)		Относительный риск (ОР)		Отношение шансов (ОШ)	
	значение	ДИ	значение	ДИ	значение	ДИ
Спазм сфинктера Одди (≥ 8 минут)	0,29 *	0,03; 0,55	1,71	0,93; 3,10	3,33 *	1,06; 10,38
Стенка желчного пузыря более 3 мм	0,27 *	0,01; 0,53	1,44 *	1,05; 1,99	4,49	0,50; 40,4
Скопления слизи в желчи «В»	0,37 *	0,19; 0,55	1,66 *	1,28; 2,16	1,63 *	1,19; 2,25
Изменения эхогенности паренхимы ПЖ	0,33 *	0,13; 0,53	1,63 *	1,19; 2,25	5,32 *	1,57-18,17

Примечание: * - $p < 0,05$, ДИ – доверительный интервал, ПЖ – поджелудочная железа.

клинической симптоматики, характером дисмоторики желчного пузыря, характеристиками коллоидной стабильности пузырной желчи (желчные кислоты, холато-холестериновый индекс), клинико-лабораторными и биохимическими показателями воспаления в гепатобилиарной системе и поджелудочной железе (тимоловая проба, СОЭ, α -амилаза) и состоянием липидного обмена (по показателю общего холестерина крови). Анализ научной литературы также свидетельствует о тесной связи формирования БС, прежде всего, с нарушениями липидного комплекса желчи и первичными и вторичными функциональными расстройствами билиарной системы [1, 4, 9, 13].

При положительной оценке субъективных клинических критериев функционального расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди (Рим-III, 2006) с учетом высокой чувствительности этого теста и при отрицательном результате последующей эхографии желчного пузыря для более полной диагностики билиарного сладжа целесообразно проведение многофракционного дуоденального зондирования с микроскопией пузырной желчи «В» (табл. 7), что обеспечивает оптимальную диагностическую эффективность при достоверной вероятности как истинно положительного ($LR+=3,07$; ДИ95% 1,93-4,85), так и ис-

тинно отрицательного ($LR-=0,16$; ДИ95% 0,08-0,32) результатов диагностики билиарного сладжа. По критерию «затраты-эффективность» предлагаемый способ диагностики билиарного сладжа на 18,28% экономичнее общепринятого метода диагностики - трансабдоминальной эхографии желчного пузыря.

Анализ клинической эффективности примененных вариантов медикаментозной и адаптационной терапии.

Фармакотерапия (спазмолитик дротаверин в дозе 40 мг 3 раза в сутки) в сочетании с курсовым дуоденальным зондированием (2-3 процедуры в интервалом 7-10 дней) проведена в подгруппе из 36 пациентов. В подгруппе в составе 35 пациентов получали стандартную фармакотерапию - дротаверин или папаверин в дозе 40 мг 3 раза в сутки (приказ МЗ РБ №274 от 19.05.05, Приложение 6 «Клинические протоколы диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения»). Подгруппа гипобарической адаптации включала 18 обследованных пациентов с билиарной патологией и 7 практически здоровых лиц из контрольной группы. Осуществляли адаптацию к гипобарической гипоксии (ГБА) в многоместной медицинской вакуумной установке «Урал-Антарес». Схема курса ГБА включала «ступенчатые подъемы» на

Таблица 7

Сравнительная оценка эффективности методов диагностики билиарного сладжа (метод сравнения – микроскопия пузырной желчи «В»)

Характеристики диагностической эффективности [значение (ДИ95%)]	Методы диагностики билиарного сладжа			
	1	2	3	4
Чувствительность (Se)	80,3% (70,1-88,8)	43,7% (32,2-55,5)	65,0% (55,1-74,2)	88,7% (80,2-95,1)
Специфичность (Sp)	33,3% (20,5-47,5)	70,8% (56,9-83,0)	59,1% (37,1-79,3)	70,8% (56,9-83,0)
Точность теста (ТА)	61,3% (52,3-70,0)	54,6% (45,6-63,5)	63,9% (55,0-72,3)	81,5% (74,0-88,0)

Примечание: 1 - Субъективные клинические критерии функционального расстройства желчного пузыря (ЖП) и сфинктера Одди (СО) (Рим-III, 2006), 2 – УЗИ ЖП, 3 – сочетание 1-го и 2-го методов диагностики, 4 - сочетание 1-го и 2-го методов и микроскопия пузырной желчи (при отрицательном результате УЗИ).

высоту 1500, 2000, 2500, 3000, 3500 метров над уровнем моря. Курс лечения состоял из 20 сеансов (Инструкция на метод: утв. МЗ РБ 27.02.2001; авторы Э.А. Доценко, А.Н. Булахов, В.И. Козыро). Медикаментозное лечение пациенты не получали.

Установлена более выраженная клиническая эффективность фармакотерапии в сочетании с курсовым дуоденальным зондированием относительно купирования интенсивной боли и диспепсического синдрома по сравнению с другими вариантами терапии (табл. 8), а также относительно нарушения опорожнения желчного пузыря (РОЧ 0,28 [0,08; 0,48], ЧБНЛ 4 [13; 2]) и спазма сфинктера Одди (РОЧ 0,28 [0,04; 0,52], ЧБНЛ 4 [25; 2]).

У обследованных пациентов стандартная фармакотерапия дробтаверином и гипобарическая адаптация при оценке по показателям разности относительных частот и ЧБНЛ не обладали статистически значимой эффективностью купирования диспепсического синдрома и коррекции дисмоторики желчного пузыря. Не установлена клиническая значимость гипобарической адаптации относительно коррекции болевого синдрома.

Конечная оценка интенсивности болевого синдрома у пациентов, получавших различные варианты терапии, более тесно ($0,30 < r_s < 0,45$; $p < 0,05$) ассоциировалась с билиарными факторами – состоянием билиарной моторики и воспалительным процессом

в желчном пузыре. Конечная оценка выраженности диспепсического синдрома у пациентов, получавших различные варианты терапии, более тесно ($0,37 < r_s < 0,55$; $p < 0,05$) ассоциировалась с печеночными факторами – параметрами холесекреции.

Обсуждение результатов

В результате исследования установлены специфические характеристики вариантности клинической манифестации гепатобилиарной патологии - синдром билиарной дисфункции в сочетании с гипокинетической дисмоторикой желчного пузыря и изменениями в гормональном и вегетативном фоне. Выявленное повышение уровня стимулированной концентрации холецистокинина в плазме крови в сочетании с гипокинетическим характером дисмоторики желчного пузыря свидетельствует о снижении чувствительности к холецистокинину нервно-мышечного аппарата желчевыводящих путей у пациентов с синдромом функционального расстройства ЖКТ и СО [7], что подтверждается данными о недостаточной эффективности холикинетики и прокинетиков для коррекции как дисмоторики, так и клинической манифестации первичной и вторичной билиарной дисфункции [3, 4].

Изменения морфологического состояния стенки желчного пузыря и нестабильность дисперсности желчи, определяемое по билиар-

Таблица 8

Сравнительный анализ клинической эффективности примененных вариантов терапии

Варианты терапии	Интенсивная боль		Выраженный диспепсический синдром	
	разность относит. частот	ЧБНЛ	разность относит. частот	ЧБНЛ
Фармакотерапия + курсовое дуоденальное зондирование	0,69 * (**) [0,49; 0,89]	1 ** [2; 1]	0,33* [0,11; 0,55]	3 [9; 2]
Фармакотерапия (добротаверин)	0,26* [0,06; 0,46]	4 [17; 2]	0,14 [-0,12; 0,40]	7 [-8; 3]
Гипобарическая адаптация	0,08 [-0,08; 0,24]	13 [-13; 4]	0,08 [-0,13; 0,35]	5 [-14; 2]

Примечание: * $p < 0,05$ относительно частот до лечения, ** - $p < 0,05$ относительно подгруппы добротаверина, ДИ – 95% доверительный интервал, ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить.

ному сладжу и конкрементам в просвете желчного пузыря, тесно ассоциируется с дисмоторикой желчного пузыря и желчевыводящих путей, как установлено в целом ряде исследований [1, 4, 9, 13], и повышают риски и шансы клинической манифестации в форме синдрома билиарной дисфункции и острых клинических панкреатобилиарных событий. Не противоречит этому положению отсутствие в проведенном исследовании статистически значимого повышения рисков и шансов синдрома билиарной дисфункции, связанного с дисмоторикой желчного пузыря, определяемой по показателям динамической эхографии, так как эхографическая оценка сократимости желчного пузыря не стандартизирована ввиду значительной вариабельности ее результатов [4, 5, 10].

Связь патологии печени и нарушения функции желчного пузыря и желчевыводящих путей является установленным фактом [1, 3, 5, 9], и в данной работе впервые уточнена значимость таких факторов, как серологические маркеры вирусных инфекций и перенесенных по данным анамнеза острых вирусных гепатитов, а также с клинко-лабораторными признаками патологии печени, в связи с повышением риска формирования клинической манифестации в форме синдрома билиарной диспепсии и, соответственно, снижения риска синдрома билиарной дисфункции.

По литературным данным [9, 13], наиболее часто (до 75%-85%) клинические проявления билиарного сладжа обусловлены наличием функциональных расстройств ЖП и СО. Полученные автором статьи данные уточняют, что повышение риска формирования сладжа в желчном пузыре связано с дисфункцией сфинктера Одди, а также с наличием эхографических признаков воспаления стенки желчного пузыря и изменений экоструктуры поджелудочной железы. В проведенном исследовании впервые в РБ оценена клиническая значимость билиарного сладжа у пациентов с активными клиническими проявлениями билиарной патологии и установлена его более тесная ассоциация с синдромом билиарной дисфункции, чем с синдромом билиарной диспепсии. Это позволило обосновать повышение клинической и медико-экономи-

ческой эффективности диагностики билиарной патологии, с наличием сладжа в желчном пузыре, что достигается сочетанием дифференцированной оценки вариантности клинических проявлений, эхографических особенностей желчного пузыря и микроскопической оценкой пузырьной порции желчи.

Проведенный анализ клинической и медико-экономической эффективности примененных методов терапии у пациентов подтвердил данные о том, что современная фармакотерапия не решает полностью проблему купирования билиарной клинической симптоматики и дисфункции [3, 4, 7]. Включение в терапию лечебного дуоденального зондирования, которое эффективно обеспечивает улучшение дренажной функции билиарного тракта [1, 3, 8], повышает эффективность терапии (по оценке клинических проявлений) билиарной патологии.

Заключение

Наиболее характерными характеристиками вариантности билиарной патологии являются синдром билиарной дисфункции (70,28%, ДИ95% 64,43-75,81; Пирсона $\chi^2=66,48$; $p=1,0 \times 10^{-6}$) в сочетании со снижением эвакуаторной функции желчного пузыря (60,59%, ДИ95% 54,26-66,76; Пирсона $\chi^2=39,05$, $p=1,0 \times 10^{-5}$), повышением стимулированной концентрации холецистокинина в плазме крови ($p=0,015$) и снижением ($p=0,025$) чувствительности нейро-мышечного аппарата желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчевыводящих путей к повышению концентрации холецистокинина в плазме и повышенным ($p<0,005$) уровнем оценки вегетативной дисфункции и ситуационной тревожности.

Вариантность клинических проявлений билиарной дисфункции сопряжена с изменениями изменения морфологического состояния желчного пузыря, определяемого по деформации стенки (ОР 1,23 [1,05-1,44]; ОШ 2,17 [1,17-4,02]), и нестабильностью дисперсности желчи, определяемой по наличию в просвете желчного пузыря билиарного сладжа и конкрементов (ОР 1,20 [1,02-1,40]; ОШ 1,86 [1,04-3,33]).

Повышение риска и шансов формирования билиарного сладжа в желчном пузыре связано ($p < 0,05$) с дисфункцией сфинктера Одди, наличием эхографических и лабораторных признаков воспаления желчного пузыря и изменениями экзоструктуры поджелудочной железы. Снижение риска и шансов сладжа в желчном пузыре ассоциировано ($p < 0,05$) с признаками, указывающими на наличие патологии печени и перенесенного вирусного гепатита.

Повышение клинической и медико-экономической эффективности диагностики билиарной патологии, с наличием сладжа в желчном пузыре, достигается сочетанием дифференцированной оценки вариантности клинических проявлений с выявлением признаков синдрома билиарной дисфункции, эхографических особенностей содержимого желчного пузыря и микроскопической оценкой дуоденального аспирата порции «В» (чувствительность - 88,7% [80,2-95,1]; специфичность - 70,8% [56,9-83,0]). Включение в терапию лечебного дуоденального зондирования повышает эффективность терапии (по оценке клинических проявлений) билиарной патологии.

Литература

1. Маев, И.В. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей / И.В. Маев и соавт. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. – 2003. – 96 с.
2. Мараховский, Ю.Х. Общая гастроэнтерология: Основная терминология и диагностические критерии / Ю.Х. Мараховский. – Мн.: Репринт, 1995. – 172 с.
3. Эльштейн, Н.В. Ошибки в гастроэнтерологической практике. Причины, тенденции, профилактика / Н.В. Эльштейн. – М., 1998. – 224 с.
4. Bechar, J. Functional Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders / J. Bechar, et al. // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130. – P. 1498–1509.
5. Portincasa, P. Changes of gallbladder and gastric dynamics in patients with acute hepatitis A / P. Portincasa, et al. // Eur. J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 31, № 7. – P. 617–622.
6. Пиманов, С.И. Клиническая интерпретация результатов исследования сократимости желчного пузыря / С.И. Пиманов // Клинич. мед. – 1990. – № 5. – С. 106–110.
7. Немцов, Л.М. Дисмоторика желчного пузыря при билиарной патологии / Л.М. Немцов // Витебск, ВГМУ. – 2004. – 183 с.
8. Максимов В.А., Чернышев А.Л., Тарасов К.М. Дуоденальное исследование / В.А. Максимов, А.Л. Чернышев, К.М. Тарасов // М.: ЗАО «Медицинская газета». – 1998. – 192 с.
9. Ko, C.W. Biliary sludge/ C.W. Ko, J.H. Sekijima, S.P. Lee // Annals of Internal medicine. – 1999. – Vol. 130, №4. – P. 301–311.
10. Pons, V. Dynamic ultrasonography in the diagnosis of gallbladder dysfunction: reliability of a simple method with easy clinical application / V. Pons, et al. // Gastroenterologia Y Hepatologia. – 2003. – Vol. 26, № 1. – P. 8–12.
11. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. / Под ред. А.М. Вейна. – М.: Медицинское информационное агентство, 2000. – 752 с.
12. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике: В 4т. / Под ред. Митькова В.В. – М.: Видар, 1996. – Т. 1. – 336 с.
13. Ильченко, И.И. Клинические аспекты билиарного сладжа / И.И. Ильченко, О.В. Делюкина // Consilium medicum. – 2007. – Т. 9, №7. – С. 23–32.
14. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва. – Изд.: Медиа Сфера. – М., 2003. – 310 с.
15. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины/ Т. Гринхальх, пер. с англ. – М.: ГЭОТАР МЕД, 2004. – 240 с.

Поступила 29.02.2012 г.
Принята в печать 02.03.2012 г.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛУБОКИХ ВЕН ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ АОРТО-ПОДВЗДОШНОГО СЕГМЕНТА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ СУБКУЛЬТУРАЛЬНОЙ БАКТЕРИЕМИИ

ЛЫЗИКОВ А.А.*, АЧИНОВИЧ С.Л.***, КРЫЛОВ Ю.В.***

УО «Гомельский государственный медицинский университет», *

У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», **

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

Резюме. Цель исследования - сравнительное изучение микроциркуляторного русла перимизия и морфофункциональных взаимоотношений стенки и vasa vasorum различных кондуитов при включении в артериальный кровоток.

Были оперированы 30 беспородных собак весом $15,3 \pm 3,7$ кг. 20 из них были инфицированы лабораторным штаммом *staphylococcus aureus* для моделирования субкультуральной бактериемии, аналогичной имеющейся у пациентов с критической ишемией нижних конечностей с гнойно-некротическими изменениями.

Максимальная толщина стенки кондуитов во всех случаях определялась в срок 9 месяцев, после чего наступала инволюция. Площадь лейомиоцитов незначительно увеличивалась в случае неинфицированных подкожной вены и искусственного протеза. У всех остальных изучаемых кондуитов с течением времени она уменьшалась.

Васкуляризация в % отношении к стенке сосуда увеличивалась до 6 месяцев, после чего к 9 месяцам наступал спад, который затем сменялся ростом.

Наиболее рискованным с точки зрения развития осложнений, связанных с гиперплазией интимы, является срок 9 месяцев после имплантации. Бедренная вена наименее склонна к гиперплазии интимы и связанным с этим осложнениям.

Ключевые слова: инфекция сосудов, сосудистый протез, бедренная вена, аутовена, моделирование субкультуральной бактериемии.

Abstract. Comparative study of perimysium microcirculation, morphological and functional relationships of the wall and vasa vasorum of different vascular grafts when included in the arterial flow was the purpose of this investigation.

30 mongrel dogs weighing $15,3 \pm 3,7$ kg were operated during this experimental study. 20 of them were infected with the laboratory strain *staphylococcus aureus* to model subcultural bacteriemia similar to that present in patients with critical lower limb ischemia and pyo-necrotic changes.

Maximal wall width of the vascular grafts was determined in time of 9 months in all cases. Involution occurred after that. Total surface of smooth myocytes increased slightly in case of non-infected subcutaneous vein and vascular prosthesis. It decreased with the lapse of time in all other cases.

Vascularization in percental relation to vascular wall increased up to 6 months' term. After that by the 9 months' term there was a decline which later changed into growth.

The term of 9 months after the implantation is the most risky from the point of view of complications development caused by intimal hyperplasia. Femoral vein is less prone to intimal hyperplasia and to the development of complications caused by it.

Адрес для корреспонденции: 246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5, Гомельский государственный медицинский университет. Тел.: +375 (29) 656-80-29, e-mail: lyzikov@mail.ru – Лызинов А.А.

Современную хирургию сосудов невозможно представить без использования различного рода искусственных протезов. Технологии их изготовления постоянно совершенствуются, позволяя использование искусственных кондуитов в самых разнообразных клинических ситуациях. Однако чувствительность к инфекции все еще остается главным недостатком, присущим этой группе заменителей сосудов [1]. Инфекционные осложнения со стороны искусственных сосудистых протезов являются наиболее серьезными испытаниями, с которыми имеет дело ангиохирург [2]. Поэтому многочисленные исследования направлены на предотвращение таких исходов. Оптимальным способом реваскуляризации в условиях угрозы инфицирования является применение аутоклеток. Наиболее распространенным аутологичным кондуитом является применение большой подкожной вены. Однако использование её ограничено небольшим диаметром – так попытки использовать эту вену для аорто-подвздошных реконструкций оказались неудачными. В настоящее время предложено применение бедренной вены для этого вида операций в случае нагноения протезов. Однако это решение имеет ряд недостатков: тяжесть состояния пациента, находящегося в сепсисе, оказывает влияние на выживаемость, также это оперативное вмешательство весьма длительно и сопровождается выраженной продолжительностью ишемии конечностей [3]. Мы полагаем, что применение бедренной вены для первичных реконструкций у пациентов с гнойно-некротическими поражениями позволит избавиться от этих недостатков. Однако в литературе отсутствуют данные о морфо-функциональных свойствах бедренной вены в данных условиях.

Долговременное выживание сосудистого протеза напрямую зависит от степени его сохранности и полноценности функции. Поэтому в морфологическом исследовании целесообразно изучить не только структурную целостность, но и функциональную адекватность различных видов кондуитов. При этом особое внимание следует уделить степени развития и состоянию микроциркуляторно-

го русла перимизия, морфо-функциональным взаимоотношениям стенки крупного сосуда и питающего его микроциркуляторного русла. В этом плане перспективно использование морфометрии, а также иммуногистохимии, как методов позволяющих дать сравнительные морфо-функциональные характеристики.

Целью нашего исследования явилось сравнительное морфологическое (гистологическое, морфометрическое и иммуногистохимическое) изучение особенностей микроциркуляторного русла перимизия и морфо-функциональных взаимоотношений стенки различных видов кондуитов и питающих их микрососудов в ходе включения в артериальный кровоток.

Таким образом в исследовании сравнивались следующие количественные характеристики: толщина стенки сосуда в мкм; площадь ядер эндотелия в мкм^2 ; васкуляризация в % от площади стенки сосуда; пролиферация эндотелия по Ki-67 в %; площадь гладкомышечных клеток в стенке сосуда в %; количество лимфоцитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения; количество плазмочитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения; количество макрофагов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения.

Методы

Изучалась стенка глубокой вены бедра у 30 беспородных собак-самцов весом $15,3 \pm 3,7$ кг. 20 из них были инфицированы лабораторным штаммом MRSA путем однократного введения культуры в количестве 10^6 микробных тел внутривенно за 30 минут до операции. Это позволило смоделировать субкультуральную бактериемию, аналогичную имеющейся у больных с критической ишемией нижних конечностей с гнойно-некротическими изменениями.

Экспериментальная часть выполнялась на базе патофизиологической группы ЦНИЛ БелМАПО в стандартных условиях вивария. При проведении экспериментальных иссле-

дований руководствовались Инструкцией МЗ РБ 1.1.11-12-35-2004 «Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ»; МУ «Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP)» (Руководящий нормативный документ РД-126-91. М., 1992); МР «Правила работы с использованием экспериментальных животных» (утв. 16.06.2004г. ректором БелМАПО).

Анестезиологическое обеспечение осуществлялось препаратами тиопентал натрия, фентанил и дроперидол.

Поскольку основной целью эксперимента являлось получение морфологического материала, то дизайн хирургического вмешательства был максимально адаптирован для получения максимально возможного объема информации. Была разработана схема комбинированного кондуита. Мы использовали 2 вида комбинаций – участок протеза №4 из ПТФЭ (политетрафторэтилен), соединенный циркулярным швом с отрезком бедренной вены, и участок большой подкожной вены, также соединенный циркулярным швом с участком бедренной вены. Каждой собаке имплантировали оба вида комбинированных кондуитов: справа выполняли подвздошно-бедренное протезирование протезом в сочетании с бедренной веной, а слева – подвздошно-бедренное протезирование кондуитом из подкожной вены и бедренной вены. Все анастомозы в ходе эксперимента выполнялись «конец в конец» обвивным швом монофиламентной полипропиленовой нитью размером 7-0.

Материал получали с интервалом 3 месяца в сроки 3, 6, 9 и 12 месяцев, заливали в парафин по стандартным методикам, готовили серийные срезы толщиной 5-6 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином и по Ван-Гизон. После получения цифрового изображения оценивалась экспрессия изучаемых маркеров согласно разработанным алгоритмам. Для иммуногистохимического исследования в качестве маркера пролиферативной активности использовали моноклональные мышинные антитела к протеину Ki-67, клон MIB-1 (N 1633 DAKO) Для оценки ядерной эк-

спрессии Ki-67 использовали индекс метки (ИМ), высчитывая процент клеток эндотелия с позитивно окрашенными ядрами от общего количества в зонах с наибольшим их содержанием. Анализ экспрессии проводился при увеличении микроскопа 400. Определение плотности микрососудистого русла проводили в местах с наибольшим числом капилляров, подсчитывая их число и число отдельных эндотелиоцитов, считая их единицей измерения. Для учета гладкомышечных миоцитов проводили иммуногистохимическую реакцию с моноклональными антителами к маркеру гладкомышечных клеток – протеину Actin (Smooth Muscle), clone 1A4 (N1584 DAKO). Для подсчета эндотелиоцитов проводили иммуногистохимическую реакцию с поликлональными антителами к маркеру эндотелия – протеину FVIII (von Willebrand Factor), (N 1505 DAKO). Подсчет проводили в 10 полях зрения ($\times 200$, поле зрения микроскопа 0,216 мм²) по модифицированному методу, предложенному в публикации S. Svagzdys [4].

Таким образом, в исследовании сравнивались следующие количественные характеристики: толщина стенки сосуда в мкм; площадь ядер эндотелия в мкм²; васкуляризация в % от площади стенки сосуда; пролиферация эндотелия по Ki-67 в %; площадь гладкомышечных клеток в стенке сосуда в %; количество лимфоцитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения; количество плазмочитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения; количество макрофагов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи компьютерной программы STATISTICA 6.0. Для сравнения величин, не подчиняющихся распределению Гаусса, использовался непараметрический метод сравнения двух независимых выборок – U-критерий Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Результаты морфометрической обработки через 3 месяца после начала эксперимента

Таблица 1

Результаты исследования через 3 месяца после начала эксперимента

Показатели	Искусственный протез неинф.	Искусственный протез инф.	Большая подкожная вена неинф.	Большая подкожная вена инф.	Бедренная вена неинф.	Бедренная вена инф.
Толщина стенки сосуда, мкм	825,15±134,16	1046,65±144,26	1136,41±234,81	1314,29±248,68	1348,14±216,14	1423,25±285,78
Площадь ядер эндотелия, мкм ²	72,31±14,24	115,26±15,56	58,35±7,12	121,55±7,26	85,5±9,14	119,8±9,45
Васкуляризация, % от площади стенки сосуда	8,76±0,39	8,52±0,69	4,56±0,89	4,12±0,672	6,79±1,88%	6,46±1,84%
Пролиферация эндотелия, поKi67%	3,11±0,35	3,89±0,65	5,12±1,14%	5,36±1,18%	6,46±1,35	6,15±1,29
Площадь гладкомышечных клеток в стенке сосуда, %	15,36±5,41	24,43±5,62	26,28±4,52	36,18±4,82	40,44±5,89	41,44±5,89
Количество лимфоцитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения	22,31±3,24	24,51±3,75	17,14±3,14	19,16±3,85	14,25±3,16	16,79±3,48
Количество плазмочитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения	5,32±0,56	5,42±0,46	3,16±0,75	3,89±0,95	2,56±0,76	2,98±0,96
Количество макрофагов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения	42,76±6,58	59,56±6,8	36,65±5,24	48,65±5,14	34,26±5,68	39,16±5,98

Таблица 2

Результаты исследования через 6 месяцев после начала эксперимента

Показатели	Искусственный протез неинф.	Искусственный протез инф.	Большая подкожная вена неинф.	Большая подкожная вена инф.	Бедренная вена неинф.	Бедренная вена инф.
Толщина стенки сосуда, мкм	834,51±89,15	1583,61±267,85	1194,81±158,5	1474,81±264,2	1456,59±266,48	1511,34±258,5
Площадь ядер эндотелия, мкм ²	69,58±7,48	71,57±7,98	43,55±5,45	53,55±4,46	62,3±9,45	61,34±9,69
Васкуляризация, % от площади стенки сосуда	8,99±3,12	9,25±3,12	4,9±1,12	6,7±1,12	7,15±1,14%	8,16±1,78%
Пролиферация эндотелия, поKi67%	2,77±0,85	3,57±0,86	4,56±1,18%	4,66±1,12%	6,45±1,85	4,84±1,88
Площадь гладкомышечных клеток в стенке сосуда, %	16,45±3,92	26,35±4,24	27,14±4,12	32,31±4,82	39,43±5,12	41,35±5,69
Количество лимфоцитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения	19,61±3,84	21,51±3,99	15,15±3,02	17,35±3,45	12,77±3,92	14,49±3,98
Количество плазмочитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения	4,52±0,99	5,32±0,91	3,59±0,95	4,56±0,98	2,62±0,81	3,12±0,98
Количество макрофагов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения	39,68±6,42	41,58±6,67	34,25±5,14	35,34±5,28	31,16±5,68	33,26±5,68

приведены в таблице 1. В группе неинфицированных собак через 3 месяца после оперативного вмешательства мы выявили, что наибольшая толщина стенки сосуда в области имплантированного трансплантата определялась в случае пересадки бедренной вены ($p < 0,05$), при этом степень фиброзных изменений была меньше, а количество гладкомышечных волокон и их площадь в стенке сосуда была больше в случае трансплантации бедренной вены по сравнению с имплантированием искусственного протеза и большой поверхностной вены ($p < 0,05$).

Через 3 месяца после имплантации в условиях инфицирования васкуляризация искусственного протеза и бедренной вены была более выраженной, чем в стенке подкожной вены ($p = 0,039$). Количество иммунокомпетентных клеток в мезенхимально-стромальном компоненте искусственного протеза, большой подкожной вены и бедренной вены через 3 месяца после имплантации в условиях инфицирования было больше, чем через 6 месяцев после имплантации без инфицирования ($p = 0,039$). Вокруг сосудов микроциркуляторного русла встречались макрофаги, лимфоциты и единичные плазмоциты. Среди иммунокомпетентных клеток преобладали макрофаги и лимфоциты. Количество макрофагов и лимфоцитов было меньше в стенке бедренной вены, чем в ИП и большой подкожной вене.

Суммарная площадь гладкомышечных клеток в стенке бедренной вены была большей, чем в искусственном протезе и большой подкожной вене ($p = 0,048$).

При сравнительном анализе инфицированной и неинфицированной групп мы выяснили, что толщина стенки кондуита была максимальной в случае глубокой вены бедра, а минимальной у искусственного протеза, причем это было справедливо для обеих групп. Площадь ядер эндотелия была в группе неинфицированных собак наибольшей в глубокой вене бедра, а минимальной – у большой подкожной вены, тогда как при инфицировании наибольшая активность репаративных процессов наблюдалась в большой подкожной вене, а минимальная – в искусственном про-

тезе. Площадь гладкомышечных клеток в обеих группах была максимальной в бедренной вене, а минимальной – в псевдоинтимае искусственного протеза, причем инфицирование в наименьшей степени отразилось на бедренной вене.

На этом сроке наблюдений во всех группах наибольшее количество иммунокомпетентных клеток наблюдалось в искусственном протезе, а минимальное – в бедренной вене, причем при инфицировании количество макрофагов вокруг бедренной вены изменилось минимально.

Результаты морфометрической обработки через 6 месяцев после начала эксперимента приведены в таблице 2. На этом сроке исследования при сравнении обеих групп мы выявили следующие закономерности: толщина стенки в неинфицированной группе была максимальной у бедренной вены, а минимальной у протеза, а при инфицировании наибольшая толщина была у искусственного протеза, а наименьшая – у большой подкожной вены, что позволяет сделать вывод о бурном росте псевдоинтимы и перипротезной капсулы искусственного кондуита в присутствии инфекции. Площадь ядер эндотелия была максимальной в протезе, а минимальной – в подкожной вене, причем, в отличие от остальных графтов, интенсивность репаративных процессов в бедренной вене снизилась в присутствии бактерий.

Интенсивность пролиферации эндотелия, оцениваемая по экспрессии по Ki67, также была максимальной в протезе, а минимальной в подкожной вене. При этом этот показатель для бедренной вены снизился в инфицированной группе, тогда как в остальных объектах наблюдалось обратное.

Васкуляризация в обеих группах была наибольшей в протезе, а минимальной – в подкожной вене.

Площадь гладкой мускулатуры была максимальной в бедренной вене, а минимальной – в искусственном протезе, причем наибольшая динамика была у протеза, а наименьшая – у бедренной вены.

Наиболее высокое содержание иммунокомпетентных клеток всех определяемых ви-

дов во всех группах было вокруг экспланта, тогда как минимум лимфоцитов был зарегистрирован вокруг подкожной вены, а плазмочитов и макрофагов – вокруг бедренной.

Результаты исследования через 9 месяцев после имплантации без инфицирования приведены в таблице 3 и были следующими: толщина стенки искусственного протеза через 9 месяцев была несколько больше, чем через 6 месяцев, но при этом отмечались фиброзные изменения, уменьшение васкуляризации по сравнению с большой подкожной веной и бедренной веной ($p=0,041$). В то же время были выражены признаки ремоделиции и инволюции новообразованной соединительной ткани по периметру и в порах полимерного искусственного протеза: липоматоз соединительнотканых вставлений, истончение капсулы, формирующейся по периферии искусственного протеза, редукция новообразованных капилляров.

Наиболее оптимальное соотношение между толщиной и васкуляризацией стенки сосуда, количеством гладкомышечных клеток, наличием иммунокомпетентных клеток определялось в бедренной вене. Дистрофические изменения, фиброз и метакромазия сосудистых структур также были менее выражены в бедренной вене по сравнению с искусственным протезом и большой подкожной веной ($p=0,051$).

По данным исследования через 9 месяцев после имплантации в условиях инфицирования, наиболее оптимальное соотношение между толщиной и васкуляризацией стенки имплантируемых сосудов, количеством гладкомышечных клеток, наличием иммунокомпетентных клеток определялось в бедренной вене. Дистрофические изменения, фиброз и метакромазия сосудистых структур также были менее выражены в бедренной вене по сравнению с искусственным протезом и большой подкожной веной ($p=0,049$).

При сравнительном анализе исследуемых групп мы выяснили, что в неинфицированной группе наибольшей толщиной обладала большая подкожная вена, а наименьшей – протез, в то время как у инфицированных

животных самой большой была стенка искусственного протеза, причем эта разница между группами была максимальной среди сравниваемых кондуитов, а наименьшей толщиной обладала бедренная вена.

Наибольшей пролиферативной активностью, судя по площади ядер эндотелия на этом сроке, среди всех групп обладала подкожная вена, тогда как среди неинфицированной группы наименьшее значение этого показателя было у протеза, а в инфицированной – у бедренной вены.

При оценке пролиферации по Ki67 максимальные значения были у инфицированного протеза, причем обращает на себя внимание тот факт, что разница значений для него между группами была около 3 раз, тогда как для большой подкожной вены этот показатель практически не изменился, а для бедренной вены вследствие инфицирования он снизился.

Наибольшая площадь лейомиоцитов была в бедренной вене, наименьшая – в протезе, причем примечательно, что наибольшее увеличение площади в связи с инфицированием отмечалось у бедренной вены.

В обеих группах все определяемые в ходе исследования иммунокомпетентные клетки наиболее тесно скапливались вокруг искусственного протеза, а наименьшее их количество было зарегистрировано в бедренной вене, причем для протеза была отмечена наибольшая разница в содержании лимфоцитов у инфицированных и неинфицированных животных.

Результаты морфометрической обработки через год после начала эксперимента приведены в таблице 4. Через 12 месяцев после имплантации без инфицирования толщина стенки искусственного протеза была несколько меньше, чем через 9 месяцев ($p=0,034$), при этом определялись фиброзные изменения, уменьшение васкуляризации по сравнению с большой подкожной веной и бедренной веной ($p=0,023$). Количество иммунокомпетентных клеток в мезенхимально-стромальном компоненте искусственного протеза, большой подкожной вены и бедренной вены через 12 месяцев после имплантации в условиях инфицирования было наименьшим среди всех

Таблица 3

Результаты исследования через 9 месяцев после начала эксперимента

Показатели	Искусственный протез неинф.	Искусственный протез инф.	Большая подкожная вена неинф.	Большая подкожная вена инф.	Бедренная вена неинф.	Бедренная вена инф.
Толщина стенки сосуда, мкм	1358,68±165,25	1785,89±175,25	1677,94±246,5	1695,92±45	1589,59±275,58	1658,25±74,18
Площадь ядер эндотелия, мкм ²	105,16±14,46	121,26±12,28	124,56±7,15	128,49±7,35	118,6±9,69	119,5±9,45
Васкуляризация, % от площади стенки сосуда	5,52±0,89	5,61±0,92	4,7±0,62	4,9±0,85	6,37±1,94%	7,24±1,98%
Проллиферация эндотелия, поKi67%	1,79±0,65	5,92±0,85	4,26±1,18%	5,28±1,29%	5,84±1,19	5,11±1,46
Площадь гладкомышечных клеток в стенке сосуда, %	17,43±3,82	19,53±4,12	28,18±4,52	32,28±4,68	32,44±5,85	48,54±5,96
Количество лимфоцитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения	17,61±3,75	24,51±3,95	14,15±3,45	17,15±3,45	11,79±3,98	12,59±3,28
Количество плазмочитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения	3,42±0,26	4,42±0,21	2,89±0,85	3,59±0,65	2,78±0,86	2,48±0,26
Количество макрофагов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения	26,56±6,56	28,56±6,56	21,25±5,54	22,35±5,68	18,16±5,88	19,46±5,28

Таблица 4

Результаты исследования через 12 месяцев после начала эксперимента

Показатели	Искусственный протез неинф.	Искусственный протез инф.	Большая подкожная вена неинф.	Большая подкожная вена инф.	Бедренная вена неинф.	Бедренная вена инф.
Толщина стенки сосуда, мкм	1248,68±175,5	996,85±154,26	1567,74±256,6	1214,29±248,68	1479,49±265,68	1383,15±295,68
Площадь ядер эндотелия, мкм ²	91,15±15,26	111,15±18,69	109,26±8,45	116,15±7,26	102,5±5,89	114,28±9,65
Васкуляризация, % от площади стенки сосуда	5,62±0,99	6,12±0,49	6,5±0,72	5,69±0,68	7,87±1,96%	7,69±1,89%
Проллиферация эндотелия, поKi67%	1,91±0,85	3,95±0,65	3,21±1,28%	5,11±1,18%	2,75±1,29	4,12±1,19
Площадь гладкомышечных клеток в стенке сосуда, %	19,34±3,94	18,44±3,64	25,18±5,12	27,19±5,42	33,54±5,65	35,44±5,85
Количество лимфоцитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения	15,51±3,88	17,51±3,18	14,29±3,65	19,86±3,95	10,49±3,46	16,19±3,28
Количество плазмочитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения	3,14±0,15	3,24±0,15	2,89±0,85	2,49±0,65	2,16±0,88	2,11±0,48
Количество макрофагов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения	21,16±5,46	23,25±5,48	15,15±4,24	16,15±4,24	12,26±4,28	13,25±4,18

сроков ($p=0,049$). Максимальная толщина стенки была у бедренной вены, минимальная – у искусственного протеза, при этом примечательно, что для всех тканей на этом сроке при инфицировании толщина была меньше, чем без него.

Максимальная пролиферативная активность эндотелия при оценке по площади ядер эндотелия была во всех группах у бедренной вены, а минимальной – у искусственного протеза. При оценке этого параметра по Ki 67 были получены аналогичные заключения, причем достоверное значительное увеличение при межгрупповом сравнении значений существовало только для протеза.

Наибольшая васкуляризация отмечалась у бедренной вены, а минимальная – у искусственного протеза, причем обращает на себя внимание тот факт, что при инфицировании васкуляризация протеза увеличилась, а бедренной вены уменьшилась. По-видимому, это свидетельствует о затихании иммунного ответа в случае бедренной вены и об его всплеске в случае с эксплантатом.

Площадь гладких миоцитов была наибольшей в бедренной вене, наименьшей – в искусственном протезе. Примечательно, что гладкая мускулатура в инфицированном протезе была впервые за время наблюдения меньше выражена, чем в неинфицированном, что может свидетельствовать о более раннем начале дегенерации псевдоинтимы вследствие инфицирования.

Максимальное содержание иммунокомпетентных клеток наблюдалось вокруг инфицированного протеза, а минимум во всех группах – вокруг бедренной вены, причем лимфоцитов вокруг нее при инфицировании было существенно больше, в отличие от плазмоцитов и макрофагов.

Заключение

Сравнительный анализ динамики морфо-функциональных изменений при включении в артериальный кровоток различных видов кондуитов показал:

1. Максимальная толщина стенки кондуитов во всех случаях определялась в срок 9 ме-

сяцев, после чего наступала инволюция. При этом наиболее стабильное поведение с наименьшей динамикой независимо от присутствия инфекции продемонстрировала бедренная вена, тогда как подкожная вена и искусственный протез вели себя сходно: при отсутствии инфекции толщина стенки обоих кондуитов оставалась практически неизменной, после чего наступало увеличение этого параметра к 9 месяцам, сопровождающееся уменьшением толщины к году после имплантации, в то время как при наличии инфекционного агента толщина как протеза, так и подкожной вены постоянно росла.

2. Площадь гладкомышечной мускулатуры незначительно увеличивалась в случае неинфицированных подкожной вены и искусственного протеза. у всех остальных изучаемых кондуитов с течением времени толщина мышечной оболочки уменьшалась.

3. Васкуляризация в % отношении к стенке сосуда увеличивалась до 6 месяцев, после чего к 9 месяцам наступал спад, который в последствии сменялся ростом. Спад в срок 9 месяцев, по всей видимости, происходил из-за более быстрого роста невакуляризованных структур сосудистой стенки, приводивших к пику толщины сосудов в этом сроке. Количество иммунокомпетентных клеток в случае протеза и неинфицированных аутотрансплантатов постепенно снижалось на всем сроке наблюдения, тогда как при инфицировании аутотрансплантатов лимфоцитарная инфильтрация усиливается, причем это наиболее выражено в срок с 9 до 12 месяцев.

4. Динамика экспрессии протеина Ki-67 в клетках эндотелия аналогична динамике количества лимфоцитов.

5. Площадь ядер эндотелия снижается с момента имплантации к 6 месяцам, после чего следует рост к 9 месяцам, за которым следует плавный спад. Увеличение площади к 9 месяцам совпадает с пиком роста толщины стенки изучаемых кондуитов.

Таким образом, наиболее рискованным с точки зрения развития осложнений, связанных с гиперплазией интимы, является срок 9 месяцев после имплантации, после чего риск умень-

шается. Бедренная вена наименее склонна к гиперплазии интимы и связанным с этим осложнениями, тогда как риск гиперплазии для неинфицированных подкожной вены и протеза возникает резко в срок 9 месяцев.

Вероятно, разрастание интимы к 9 месяцам в сочетании с ухудшением васкуляризации может приводить к нарушению функционирования эндотелия и, в частности, к депрессии выработки антитромбогенных факторов, что, в сочетании с уменьшением диаметра просвета, увеличивает вероятность тромбозов. Однако это соображение в части, касающейся факторов эндотелия, требует дальнейшего изучения.

Литература

1. In situ revascularization with silver-coated polyester grafts to treat aortic infection: early and midterm results / M. Bast [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2003. – Vol. 38. – 983 p.
2. Allograft replacement for intrarenal aortic graft infection: early and late results in 179 patients / E. Kieffer [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2004. – Vol. 39. – 1009 p.
3. Clagett, G.P. Aortic graft infections / G. P. Clagett // Complications in vascular surgery / Ed. J. B. Towne. – 2-nd ed. – New York: Marcel Dekker, 2003. – 317 p.
4. Microvessel density as new prognostic marker after radiotherapy in rectal cancer / S. Svagzdys [et al.] // B. M. J. Cancer. – 2009. – Vol. 9. – P. 1471–1477.

*Поступила 12.01.2012 г.
Принята в печать 02.03.2012 г.*



ОЦЕНКА ИСХОДНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕРФУЗИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

ДАРНИЧЕНКО А.В.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Резюме. Для Республики Беларусь ишемическая болезнь сердца (ИБС) остаётся одной из важнейших медико-социальных проблем, обуславливая 19,2% всего выхода на первичную инвалидность и составляя 34,7% в структуре смертности (Цыбин А.А., Манак Н.А., Русецкая В.Г., 2004 г.). По данным статистического анализа ВОЗ и Американской ассоциации сердца болезни сердца и сосудов вызывают более 1/3 всех смертей, причем из 16 млн. человек, умерших в 2001 г., 7,2 млн. составили пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС). Актуальность этой проблемы с каждым годом увеличивается.

Выявление основных критериев риска развития жизнеугрожающих состояний у больных со стабильным течением ИБС позволит определить максимально эффективную тактику лечения, снизить смертность от ИБС, выход на инвалидность пациентов трудоспособного возраста, частоту госпитализаций больных, сократит финансовые затраты на диагностику заболевания и его лечение.

Ключевые слова: перфузия миокарда, ишемическая болезнь сердца, ОФЭКТ.

Abstract. For the Republic of Belarus, coronary heart disease (CHD) remains one of the most important medical and social problems, causing 19,2% of the total number of cases of primary disability and accounting for 34,7% of all deaths (Tsybin A.A., Manak N.A., Rusetskaya V.G., 2004). According to the data of the statistical analysis of WHO and the American Heart Association cardiovascular diseases cause more than one third of all deaths, amounting to 7,2 million patients with coronary heart disease (CHD) out of 16 million people who died in 2001. The urgency of this problem is increasing every year.

Identifying the main criteria for the risk of life-threatening conditions development in patients with stable coronary heart disease will enable the determination of the most effective treatment strategy, the reduction of mortality from coronary heart disease, the decrease in the number of patients of the able-bodied age registered as disabled and the frequency of patients hospitalizations, the reduction of the financial expenditures for the diagnosing of the disease and its treatment.

Цели исследования: 1) провести сравнительную оценку исходного клинического статуса пациентов в группах со стабильным и нестабильным течением ИБС; 2) выявить основные показатели однофотонной эмиссионной компьютерной томог-

рафии миокарда (ОФЭКТ) с технецием-99m (Tc^{99m}) и эхокардиографии, определяющие риск дестабилизации ИБС: развитие инфаркта миокарда и/или нестабильной стенокардии.

Методы

В исследование включено 126 пациентов ИБС: стенокардией напряжения ФК III. Из них женщин - 36 (29%), мужчин - 90 (71%). Сред-

Адрес для корреспонденции: 223050, Минский р-н, пос. Колодищи, ул. Гористая, 43, тел. моб.: +375 (44) 746-27-06 – Дарниченко А.В.

ний возраст мужчин составил $57 \pm 4,2$ лет, женщин $63,95 \pm 3,4$ лет (период постменопаузы). Все пациенты, которые включались в исследование, по данным клинико-инструментальных исследований по основному заболеванию исходно находились в стабильном состоянии. Срок наблюдения больных составил 1 год. Обследования проводились при поступлении в стационар, через 6 и 12 месяцев. Если у пациента в процессе динамического наблюдения в течение 1 года отмечалось развитие нестабильной стенокардии и/или инфаркта миокарда (по классификации ВОЗ), он определялся в первую (основную) группу (ОГ). При стабильном течении ИБС по данным клинико-инструментальных исследований больной определялся во вто-

рую (контрольную) группу (КГ). Основную группу составили 46 (36,5%) пациентов, контрольную группу - 80 (63,5%) больных.

Из 126 пациентов у 114 (90%) лиц выявлена артериальная гипертензия, у 35 (27,7%) пациентов - инсулиннезависимый сахарный диабет. У 70 (56%) лиц - инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе. Из 70 пациентов с перенесенным ИМ у 12 (9%) больных - повторный инфаркт миокарда в анамнезе, аневризма левого желудочка у 11 (9%) человек из 126 наблюдаемых. Функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA (ФК NYHA) $2,24 \pm 0,48$ (табл. 1).

Эхокардиографическое и доплер-эхокардиографическое исследование осуществля-

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика пациентов в группах наблюдения

Показатель	1 группа	2 группа	Общий	t-критерий (p)
Количество пациентов, n (%)	46 (36,5%)	80 (63,5%)	126 (100%)	
Количество женщин/мужчин, n(%)	5/41 (11%/89%)	31/49 (39%/61%)	36/90 (29%/71%)	<0,0001***
Средний возраст (лет)	$60,9 \pm 3,4$	$61,6 \pm 2,8$	$61,1 \pm 2,4$	
Сахарный диабет, n (%)	15 (32,6%)	20 (25%)*	35 (27,8%)	>0,1***
Артериальная гипертензия, n (%)	40 (90,0%)	74 (92,5%)	114 (90,5%)	>0,1***
ИМ в анамнезе, n (%)	36 (78,3%)	34 (42,5%)*	70 (55,5%)	<0,0001***
Повторный ИМ в анамнезе	7 (15,2%)	5 (6,3%)	12 (9,5%)	>0,1***
Сердечная недостаточность по NYHA (среднее значение)	$2,35 \pm 0,16$ (95% ДИ 2,19 - 2,50)	$2,20 \pm 0,10$ (95% ДИ 2,01 - 2,30)	$2,25 \pm 0,09$ (95% ДИ 2,17 - 2,34)	>0,1**
Данные коронароангиографии (среднее кол-во пораженных сосудов)	$3,38 \pm 0,46$ (95% ДИ 2,91 - 3,84)	$2,73 \pm 0,54$ (95% ДИ 2,19 - 3,27)	$3,05 \pm 0,36$ (95% ДИ 2,69 - 3,41)	0,07**
Стеноз ствола ЛКА, n (%)	6 (13,0%)	4 (5,0%)	10 (7,9%)	>0,1***
Однососудистое поражение КА, n (%)	4 (8,7%)	7 (8,8%)	11 (8,7%)	>0,1***
Двухсосудистое поражение КА, n (%)	4 (8,7%)	9 (11,3%)	13 (10,3%)	>0,1***
Множественное поражение КА (>2), n (%)	32 (69,6%)	21 (26,3%)*	53 (42,1%)	<0,0001***
Фракция выброса ЛЖ, %	$45,07 \pm 2,47$ (95% ДИ 42,6 - 47,5)	$53,45 \pm 1,89$ (95% ДИ 51,6 - 55,3)	$50,43 \pm 1,65$ (95% ДИ 48,8 - 52,1)	0,000000**
Аневризма ЛЖ, n (%)	6 (13,0%)	5 (6,3%)	11 (8,7%)	>0,1***

Примечание: *- достоверность различий между группами ($p < 0,05$), ** - достоверность различий между группой 1 и группой 2 по t-критерию Стьюдента для независимых выборок, *** - достоверность различий между группой 1 и группой 2 по критерию хи-квадрат и по точному одностороннему критерию Фишера для независимых выборок.

лось исходно при поступлении в стационар на цифровом ультразвуковом аппарате кардиологического профиля Philips SONOS 5500 с использованием датчика с частотой сканирования 3,5 МГц по стандартной методике [3, 5].

В 2D режиме были проанализированы следующие показатели: конечно- диастолический и конечно- систолический размеры ЛЖ (КДР, КСР). Также определялись конечно- диастолический объем и конечно- систолический объем правого желудочка, фракция выброса правого желудочка (ФВ ПЖ.). Оценка конечно- систолического, конечно- диастолического объемов (КСО, КДО), фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) производилась на основании результатов, полученных при обследовании методом Симпсона (би-плановый метод дисков) из апикальной четырехкамерной и двухкамерной позиций. ФВ ЛЖ рассчитывалась по формуле:

$$\text{ФВ, \%} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО} \times 100\%.$$

Рассчитывалась масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ). Исследовались индексированные показатели: конечно- диастолический индекс (КДИ) = $\text{КДО} / \text{площадь поверхности тела}$; конечно- систолический индекс (КСИ) = $\text{КСО} / \text{площадь поверхности тела}$; индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) = $\text{ММЛЖ} / \text{площадь поверхности тела}$. Для оценки процессов ремоделирования миокарда вычислялись следующие показатели: индекс относительной толщины стенки (ИОТ), миокардиальный стресс в систолу (МСс), индекс сферичности (ИС) ЛЖ [1-6].

$\text{ИОТ} = (\text{ТМЖП} + \text{ТЗС}) / \text{КДР}$. В норме он не превышает 0,45. Его увеличение свидетельствует о преобладании процессов гипертрофии миокарда, а снижение отражает преобладание процессов дилатации полости.

$\text{МСс} = 0,334 \times \text{АД сист.} \times \text{КСД} / \text{ТМЗСс} \times (1 + (\text{ТМЗСс} / \text{КСД}))$. Миокардиальный стресс (г/см²) характеризует силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ и является количественным отражением величины пред- и постнагрузки ЛЖ. В конце диастолы он выражает преднагрузку, в конце систолы - постнагрузку.

$\text{ИСс} = \text{КСР} / \text{продольный размер ЛЖ в систолу}$ (в норме 0,40-0,45)

$\text{ИСд} = \text{КДР} / \text{продольный размер ЛЖ в диастолу}$ (в норме 0,55-0,65).

ОФЭКТ выполнялось на эмиссионном томографе «Meridian» фирмы «Philips», оснащенный ЭКГ-синхронизатором и программным пакетом AutoQuant – недавней разработкой медицинского центра Cedars-Sinai (США).

Исследование выполнялось по парному протоколу: нагрузочное (stress) и в покое (rest). В качестве радиофармацевтического препарата (РФП) использовался $\text{Tc}^{99\text{m}}$ -MIBI (Polatom, Польша).

При проведении стресс-теста использовалась медикаментозная нагрузка: персантин в суммарной дозе 0,56 мг/кг массы тела или 0,142 мг/кг/мин в течение 4 минут. При отсутствии осложнений в течении инфузии персантина, через 4 минуты после её окончания вводили в/в $\text{Tc}^{99\text{m}}$ -MIBI. При проведении ОФЭКТ оценивались количественные показатели миокардиальной перфузии по пятибалльной шкале, где «0» - нормальная перфузия, «1» - неопределённые изменения, «2» - умеренное снижение перфузии, «3» - выраженная гипоперфузия, «4» - полное отсутствие кровотока, автоматически вычислялись показатели суммарного счёта в покое (SRS-summed rest score) и суммарного счёта при нагрузке персантином (SSS-summed stress score). Величины SSS менее «4» отражают нормальный или почти нормальный кровоток, от «4» до «8» - слегка сниженный, от «9» до «13» - умеренно сниженный, тогда как SSS в «13» и более баллов является надёжным признаком тяжёлого расстройства коронарной перфузии в той или иной артерии. Также рассчитывались показатели суммарного количества сегментов с нарушением перфузии (СКПС), площадь перфузионного дефекта в покое (Spд Rest) см², площадь перфузионного дефекта при нагрузке (Spд Str) см², процент перфузионного дефекта в покое и при нагрузке от общей площади миокарда (% ПД rest и % ПД str соответственно) а также разница между процентами перфузионного дефекта в покое и при нагрузке (% ПД R-S). Для оценки количественной градации двигательных нарушений использовалась шкала: «0» - нет двигательных нарушений, «1» - лёгкий гипокинез, «2» - умеренный гипокинез,

«3» - тяжёлый гипокинез, «4» - акинез, «5» - дискинез и рассчитывался показатель SMS (summed motion score) интегральный показатель распространённости и тяжести двигательных нарушений. При оценке количественной градации нарушений систолического утолщения автоматически рассчитывался показатель STS (summed thickening score). [7-12].

Для подтверждения функционального класса стенокардии всем пациентам выполнялась велоэргометрическая проба (ВЭП) по стандартной методике на велоэргометре фирмы Shiller. Клинико-инструментальные исследования в основной группе проводились исходно при поступлении в стационар и в момент дестабилизации состояния.

Пациенты всех групп получали комплексную медикаментозную терапию, включающую аспирин, нитраты, В-блокаторы, иАПФ, статины, триметазидин.

Анализ результатов исследования проводили на основе биостатистических методов программы MS EXCEL XP, STATSOFT STATISTICA для Windows (версия 6.0). Из числовых характеристик выборок определялась средняя арифметическая величина (M), ошибка средней (m) и стандартное отклонение. Достоверность межгрупповых различий средних величин изучалась при помощи критерия t Стьюдента и непараметрического критерия соответствия хи-квадрат (χ^2), определялся уровень значимости p. Значение $p < 0,05$ считалось статистически достоверным. Для выявления зависимости между изучаемыми параметрами рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Данные в таблицах представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m- ошибка средней. С целью отбора информативных показателей (подмножества переменных, наилучшим образом предсказывающих исход течения ИБС) использовали дискриминантный анализ. Информативность признаков оценивалась по F-критерию Фишера. Эффективность или точность диагностики по классификационным функциям оценивалась по следующим показателям:

Чувствительность – относительная частота отнесения истинного неблагоприятного исхода к группе неблагоприятного исхода

$$(a/(a + b)) \times 100.$$

Специфичность – относительная частота отнесения истинно благоприятного исхода к группе благоприятного исхода

$$(d/(c + d)) \times 100.$$

Безошибочность (диагностическая эффективность) – относительная частота принятия безошибочных решений

$$((a + d) / (a + b + c + d)) \times 100.$$

Результаты и обсуждение

Из 126 больных дестабилизировались 46 (36,5%) пациентов в сроки $71,2 \pm 48,5$ день. Нестабильная (прогрессирующая) стенокардия наблюдалась у 34 из 46 (73,9%) пациентов основной группы, нефатальный инфаркт миокарда развился у 8 (17,4%) пациентов, фатальный инфаркт миокарда - у 4 (8,7%) больных. Группа лиц с нестабильным течением ИБС исходно отличалась большим количеством мужчин- 89% против 61% в контрольной. Из 36 женщин, включённых в исследование, дестабилизировались- 5(13,8%) в срок $121,6 \pm 28,4$ день, тогда как средний срок дестабилизации составлял $71,2 \pm 48,5$ день. В группе пациентов с нестабильным течением ИБС было отмечено большее количество больных сахарным диабетом - (32,6%) против (25%) в контрольной группе, а также выявлено достоверно больше больных с перенесенным в анамнезе ИМ - (78,3%) против (42,5%) в контрольной группе. Аневризма левого желудочка также чаще встречалась у больных основной группы- (13%) против (6,3%) пациентов контрольной группы. По данным коронароангиографии среднее количество поражённых сосудов достоверно не отличалось в группах наблюдения, однако в основной группе преобладали больные с мультифокальным поражением коронарных артерий - 69,6% против 26,3% контрольной группы. Не установлено достоверных различий между группами по сопутствующей артериальной гипертензии и сердечной недостаточности по NYHA.

По данным ЭхоКГ пациенты обеих групп в исходном состоянии характеризовались нарушением систолической и диастолической функций миокарда. У лиц ОГ против

КГ достоверно ($p < 0,001$) были выше показатели КДИ ($83,0 \pm 4,6$ мл/м² против $74,0 \pm 3,2$ мл/м²), КСИ ($47,0 \pm 4,8$ мл/м² против $35,0 \pm 2,2$ мл/м²), ИЛСМ ($1,68 \pm 0,01$ против $1,43 \pm 0,07$), ИСс ($0,54 \pm 0,02$ против $0,47 \pm 0,02$), МС ($214 \pm 14,0$ г/см² против $155,0 \pm 7,5$ г/см²), достоверно ($p < 0,05$) были выше показатели ИСд ($0,66 \pm 0,0016$ против $0,60 \pm 0,022$), достоверно ($p < 0,001$) была снижена ФВ ЛЖ ($44,5 \pm 2,6\%$ против $53,3 \pm 1,8\%$), ФВ ПЖ ($54,0 \pm 2,9\%$ против $61,0 \pm 1,5\%$). Группа больных с неблагоприятным течением характеризовалась высоким ИЛСМ, МС и увеличением индексированных объемных показателей. В основной группе была выявлена достоверно ($p < 0,001$) высокая корреляционная связь между ФВ ЛЖ и МС ($r = 0,61$), ИЛСМ и МС ($r = 0,56$), КСИ и ФВ ЛЖ ($r = 0,80$), КСИ и ИЛСМ ($r = 0,79$). Полученные данные свидетельствуют о наличии у данных больных процессов патологического ремоделирования, т.е. переход к гемодинамически невыгодной, более сферической форме желудочков и как следствие прогрессированию сердечной недостаточности, снижению насосной функции левого желудочка (табл. 2).

На основании проведенных исследований, путем корреляционного анализа и поиска точек разделения с определением чувствительности и специфичности, выявлены пороговые значения инструментальных показате-

лей, играющих ведущую роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений. К ним относятся такие показатели ЭХО КГ, как: МС > 187 г/см², ИЛСМ $> 1,53$, КСИ > 41 , ФВ ЛЖ $< 44,5\%$, ИСс $> 0,50$, КДИ > 80 (табл. 2).

При проведении ОФЭКТ выявлены высоко достоверные ($p < 0,000001$) различия в основной и контрольной группах практически всех исследуемых параметров, на основании которых был рассчитан внутригрупповой коэффициент корреляции. Выяснилось, что все показатели коррелируют между собой с достаточно высоким коэффициентом корреляции ($r = 64 \pm 12$). Путем корреляционного анализа и поиска точек разделения с определением чувствительности и специфичности, выявлены пороговые значения показателей ОФЭКТ, прогнозирующие неблагоприятные исходы течения ИБС (табл. 3).

Для определения вероятности неблагоприятного течения ИБС, т.е. вероятности развития нестабильной стенокардии и/или инфаркта миокарда у больных СН ФК III, использовали критерии ЭХО КГ и ОФЭКТ

С целью отбора информативных показателей (подмножества переменных, наилучшим образом предсказывающих исход заболевания) использовали дискриминантный анализ. Информативность признаков оценивалась по F-критерию Фишера.

Таблица 2

Пороговые значения показателей ЭХО КГ, определяющие развитие сердечно-сосудистых осложнений

Показатель	Пороговое значение	r	p	Чувствительность, %	Специфичность, %	Безошибочность, %
ФВ ЛЖ, %	$< 44,5$	0,53	$< 0,00000$	66,7	75,0	72,0
ИСс	$> 0,50$	-0,58	$< 0,00004$	66,7	66,2	66,4
ИЛСМ	$\geq 1,53$	-0,53	$< 0,0002$	75,6	62,0	67,0
МС, г/см ²	> 187	-0,56	$< 0,00000$	86,7	70,0	76,0
КДИ, мл/м ²	> 80	-0,57	$< 0,004$	63,4	72,2	69,2
КСИ, мл/м ²	> 41	-0,59	$< 0,00001$	73,0	65,8	68,3

Примечание: p – оценка уровня значимости коэффициента корреляции.

Таблица 3

**Пороговые значения показателей ОФЭКТ, связанные с развитием
сердечно-сосудистых осложнений**

Показатель	Пороговое значение	r	p	Чувствительность, %	Специфичность, %	Безошибочность, %
SSS	>17,5	-0,70	<0,000000	78,1	87,5	83,3
SRS	>9,5	-0,68	<0,000038	60,5	75,8	69,7
СПДStr, см ²	>21,5	-0,67	<0,000000	77,1	82,9	80,2
СПДRest, см ²	>11,5	-0,48	<0,000000	53,8	83,1	72,1
%ПДRest	>8,5	-0,45	<0,000001	57,5	81,8	72,6
%ПД Str	>17	-0,75	<0,000000	85,2	82,5	83,8
% ПД R-S	>6	-0,73	<0,000000	88,2	90,0	89,2
СКПС	>4,5	-0,69	<0,000000	89,7	95,3	83,5
ФВ, cc%	<50	0,31	<0,001	55,8	68,2	63,3
ФВ cc str, %	<45	0,39	<0,0005	77,1	78,1	72,7
ФВсц – ФВ cc str %	>4,5	-0,15	0,20	75,0	85,7	74,0
КДО cc, мл	>124	-0,39	<0,00002	72,1	69,7	66,1
КСО cc, мл	>46	-0,40	<0,00002	74,4	77,3	68,8
SMS	>11,5	-0,51	<0,00000	82,9	87,9	79,4
STS	>11,5	-0,47	<0,00000	80,5	78,8	72,9
TID	>0,90	-0,87	<0,00000	100	95,4	93,5

Примечание: p – оценка уровня значимости коэффициента корреляции.

Методика применения указанного метода статистического прогнозирования состояла из 3-х последовательных этапов:

1. Формирование матрицы наблюдений.
2. Отбор наиболее информативных признаков.
3. Разработка линейного решающего правила, представленного в виде линейных классификационных функций (ЛКФ).

При использовании канонической линейной дискриминантной функции были выявлены три основных показателя ОФЭКТ: SSS, СКПС, TID, на основании которых было построено линейное уравнение 1 (ЛУ 1):

$$F = -2,65329 - 0,06169 \times SSS + 0,16534 \times СКПС + 2,69937 \times TID, p < 0,002$$

Средние значения функции F на группах:
 $F_{ог} = 2,344, F_{кг} = -1,690.$

Полусумма этих значений разделяет наблюдения на группы.

$$0,654 = 2,344 - 1,690$$

Если $F < 0,654$, то пациент классифицируется в КГ, иначе, т.е. при $F > 0,654$ – в ОГ.

Матрица классификации показывает, что специфичность метода составляет 96,7%, чувствительность 95,3%, безошибочность 95,9%.

Таким же образом были определены показатели ЭХО КГ : МС и ИЛСМ, на основании которых построено линейное уравнение 2 (ЛУ 2):

$$F = -5,936 + 0,023 \times МС + 6,737 \times ИЛСМ, p < 0,03$$

Средние значения функции F на группах:

$$F_{ог} = 1,022, F_{кг} = -0,491, 1,021992 - 0,491087$$

Полусумма этих значений разделяет наблюдения на группы. $0,531 = 1,022 - 0,491$

Если $F < 0,531$, то пациент классифицируется в КГ, иначе, т.е. при $F > 0,531$ – в ОГ.

Матрица классификации показывает, что специфичность метода составляет 70,3%, чувствительность 83,1%, безошибочность 78,9%. Этот метод диагностики можно признать информативным для предварительной классификации.

Заключение

– Определены основные показатели ЭХО КГ и их пороговые значения - ФВ ЛЖ < 44,5%, ИСс > 0,50, ИЛСМ > 1,53, КСИ > 41 мл/м², КДИ > 80 мл/м², МС > 187 г/см² на основании которых можно прогнозировать развитие неблагоприятных исходов у больных ИБС: СН ФК III.

– Установлены основные показатели ОФЭКТ и их пороговые значения - SSS > 17,5, SRS > 9,5, Spd Str > 21,5 см², Spd Rest > 11,5 см², %ПДrest > 8,5, %ПДstr > 17, %ПД R-S > 6, СКПС > 4,5, ФВ сц < 50%, ФВ сц str < 45%, КДОсц > 124 мл, КСОсц > 46 мл, SMS > 11,5, STS > 11,5, TID > 0,90, прогнозирующие развитие нестабильной стенокардии и/или инфаркта миокарда на стадии стабильного течения ИБС.

– При сравнении линейных уравнений, построенных с использованием показателей ОФЭКТ (ЛУ 1) и ЭХО КГ (ЛУ 2), выявлено, что специфичность, чувствительность, безошибочность достоверно выше у ЛУ 1 - 96,7% против 70,3%, 95,3% против 83,1% и 95,9 % против 78,9% соответственно.

– На основе проведенных расчетов выработанные решающие правила диагностики с использованием показателей ОФЭКТ: SSS, СКПС, TID следует признать весьма эффективными. Больные с неблагоприятным течением ИБС выявлены на 96,7%. Ошибки отнесения больных ОГ к КГ возможны с вероятностью 4,3%. 96,7% больных ОГ отнесены к соответствующей группе. Безошибочность диагностики очень высокая – 95,9%. Только для 4,1% КГ поставлен ошибочный диагноз. Решающие правила диагностики с такими высокими показателями эффективности можно рекомендовать для практического применения.

Литература

1. Белов, Ю.В. Структурно-геометрические изменения миокарда и особенности центральной гемодинамики при постинфарктном ремоделировании левого желудочка / Ю.В. Белов, В.А. Варакин // Кардиология. – 2003. – № 1. – С. 19-23.
2. Ишемическое ремоделирование левого желудочка / М.А. Арипов [и др.]; под ред. Л.А. Бокерия. – М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н.Бакулева, 2002. – 152 с.
3. Кузнецов, Г.Э. Особенности изменения геометрии и функции левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне гипертонической болезни / Г.Э. Кузнецов // Вестн. Омск. гос. ун-та. – 2003. – № 1. – С. 55-58.
4. Особенности процесса позднего ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, и их прогностическое значение / Н.П. Никитин [и др.] // Кардиология. – 1999. – № 1. – С. 54-58.
5. Фрейгенбаум, Х. Эхокардиография: пер. с англ. / Х. Фрейгенбаум. – М.: Видар, 1999. – 512 с.
6. Шиллер, Н. Клиническая эхокардиография. – 2-е изд. / Н. Шиллер, М.А. Осипов. – М.: Практика, 2005. – 344 с.
7. Emmett L., Iwanochko R.M., Freeman M.R., Barolet A., Lee D.S., Husain M. Reversible regional wall motion abnormalities on exercise technetium-99m-gated cardiac single photon emission computed tomography predict high-grade angiographic stenoses. J Am Coll Cardiol. 2002;39:991–998.
8. Everaert H., Franken P.R., Flamen P., et al. Left ventricular ejection fraction from gated SPECT myocardial perfusion studies: a method based on the radial distribution of count rate density across the myocardial wall. Eur J Nucl Med. 1996;23:1628–1633.
9. Lima R.S., Watson D.D., Goode A.R., et al. Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2003;42:64–70.
10. Sharir T., Germano G., Kang X., et al. Prediction of myocardial infarction versus cardiac death by gated myocardial perfusion SPECT: risk stratification by the amount of stress-induced ischemia and the poststress ejection fraction. J Nucl Med. 2001;42:831–837.
11. Sharir T., Bacher-Stier C., Dhar S., et al. Identification of severe and extensive coronary artery disease by postexercise regional wall motion abnormalities in Tc-99m sestamibi gated single-photon emission computed tomography. Am J Cardiol. 2000;86:1171–1175.
12. Stollfuss J.C., Haas F., Matsunari I., et al. ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT for prediction of functional recovery defined by MRI in patients with severe left ventricular dysfunction: additional value of gated SPECT. J Nucl Med. 1999;40:1824–1831.

Поступила 20.02.2012 г.

Принята в печать 02.03.2012 г.

СТЕНТИРОВАНИЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СТЕНТОВ С МЕДИКАМЕНТОЗНЫМ ПОКРЫТИЕМ И БЕЗ ПОКРЫТИЯ

ЛЕШКЕВИЧ К.Ф.*, КОВШЕ В.В.*, БЕЛИНСКАЯ Ю.А.*, ДАРНИЧЕНКО А.В.**

Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»***

Резюме. На сегодняшний день в эндоваскулярном лечении стенозов коронарных артерий методом выбора является баллонная ангиопластика и имплантация коронарных стентов. При этом за последние 8 лет более 80% вмешательств составляет стентирование коронарных артерий.

Однако высокотехнологичный метод стентирования не в полной мере приводит к долгосрочному клиническому успеху. Как показали исследования ряда авторов, основной проблемой использования стентов без медикаментозного покрытия (СБП) является рестеноз в отдаленном периоде наблюдения — сужение просвета сосуда в зоне имплантации более чем на 50% через 6 и более месяцев после установки эндоваскулярного протеза. Одной из основных причин низкого клинического и ангиографического успеха в отдаленном периоде при проведении стентирования коронарных артерий (КА) является гиперплазия интимального слоя, включающая пролиферацию гладкомышечных клеток и миграцию их в направлении просвета сосуда. В мировой практике с целью снижения рестеноза в области имплантации стента используют стенты с медикаментозным покрытием (СМП). Однако данные мировой литературы не позволяют сделать однозначную оценку эффективности использования стентов у рассматриваемой категории больных.

Ключевые слова: коронарные артерии, стентирование, сиролимус.

Abstract. At present in endovascular treatment of coronary arteries stenoses the method of choice is balloon angioplasty and implantation of coronary stents. At the same time over the past eight years, coronary arteries stenting makes up more than 80% of interventions.

However, highly technological method of stenting not to a full extent leads to long-term clinical success. As the studies of several authors have shown, the main problem of using stents without drug coating (SWC) is restenosis in the late period of observation - more than by 50% narrowing of the vessel lumen in the area of implantation after 6 months or more after the installation of endovascular prosthesis. One of the main reasons for poor clinical and angiographic success in the late period during stenting of the coronary arteries (CA) is hyperplasia of intimal layer, including proliferation of smooth muscle cells and their migration in the direction of vessel lumen. In the world practice, in order to reduce restenosis in stent implantation stents with drug coating (SDC) are used. However, the data of world literature do not permit to make an unambiguous assessment of the effectiveness of the use of stents in this category of patients.

Целью исследования - оценить эффективность стентирования и риск развития неблагоприятных исходов при использовании стентов с лекарственным покрытием

и стентов без покрытия в течение 6 мес.

Методы

В процессе выполнения работы обследовано 53 пациентов, находившихся на ста-

Адрес для корреспонденции: 223050, Минский р-н, пос. Колодищи, ул. Гористая, 43, тел. моб.: +375 (44) 746-27-06 – Дарниченко А.В.

ционарном лечении в РНПЦ «Кардиология». Всем пациентам выполнено стентирование одной или нескольких коронарных артерий. Методом случайной выборки все больные были разделены на I и II группы: I группа — пациенты, которым имплантировались стенты без медикаментозного покрытия (31 человек), II группа — больные, которым имплантировались стенты с лекарственным покрытием Nobori (22 человека). При динамическом наблюдении в течение года в I группе 2 пациента вышли на неблагоприятный исход (возвратная стенокардия). В связи с этим больные группы I были распределены на подгруппы: I-Н — неблагоприятный исход стентирования после имплантации СБП (2 человека); I-Б — благоприятный исход стентирования (29 человек).

Пациенты не включались в исследование при наличии у них инфаркта миокарда с подъемом и без подъемов сегмента ST, гемодинамически значимого поражения (>50%) ствола левой КА, сопутствующих острых и обострений хронических заболеваний других органов и систем, аутоиммунных болезней, инфекций, онкологии. Характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1.

Пациенты I-Н и I-Б подгрупп и группы II были сопоставимы по полу, возрасту, частоте инфарктов миокарда и стентированию коронарных артерий в анамнезе, наличию артериальной гипертензии ($p>0,05$).

Диагноз ИС устанавливали в соответствии с критериями, предложенными Европейской ассоциацией кардиологов в 2006 г. Диагноз СД 2-го типа устанавливали после консультации врача-эндокринолога в соответствии с критериями, предложенными ВОЗ в 1999 году и пересмотренными в 2006 году.

Селекционная многопротекторная коронарография (КАГ) проводилась трансфеморальным доступом по методике M. Judkins (1997) с помощью ангиографических установок «Innova 2000» и «Innova 3100» (General Electric, США). Предварительный анализ цифрового ангиографического изображения производили с помощью компьютерных программ AI 1000 и ADW 4.3 (США).

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) и виртуальная гистология (ВГ) коронарных артерий проводились до и после имплантации стентов на внутрисосудистом ультразвуковом аппарате VULCANO IN-VISION GOLD 3 с использованием программного пакета VIRTUAL HISTOLOGY.

Суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ) и определение депрессии сегмента ST проводилось по стандартной методике при помощи 3-х канальных регистраторов, монитора и программного обеспечения фирмы «Oxford Medlog» (Великобритания). Эхокардиографическое исследование сердца (ЭХО-КГ) проводилась на аппарате GE Vivid 5

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов

Показатели	Количество пациентов, n (%)		
	Подгруппа I-Н	Подгруппа I-Б	Группа II
Мужчины (57±5 лет)	8 (66,7)	39 (66,1)	21 (65,6)
Женщины (59±3 лет)	4 (33,3)	20 (33,9)	11 (34,4)
Сахарный диабет 2 типа	12 (100)	59 (100)	32 (100)
Нестабильная стенокардия	12 (100)	59 (100)	32 (100)
Артериальная гипертензия	12 (100)	59 (100)	31 (96,9)
Гиперхолестеринемия	8 (66,7)	36 (61,0)	21 (65,6)

(General Electric, США) по стандартному протоколу в В-режиме и М-режиме из парасистолического и верхушечного доступа. *Велоэргометрическая проба* (ВЭП). Пациентам предлагалось выполнение непрерывной ступенчато-возрастающей физической нагрузки. При оценке эффективности вмешательства учитывали появление во время исследования горизонтального или косонисходящего сегмента ST > 1 мм или возникновения эпизода стенокардии. Изучение *вазомоторной функции эндотелия* проводилось на ультразвуковой станции GE Vivid Faive экспертного класса с использованием ультразвука высокого разрешения с применением 10 МГц линейного датчика.

Исходно всем пациентам, включенным в исследование, проводили лабораторные, инвазивные (КАГ, ВСУЗИ и ВГ) методы исследования. ВСУЗИ проводилось для оценки качества расправления стента, состояния соседних участков артерий. ВГ выполнялась с целью оценки морфологической структуры атеросклеротической бляшки.

Пациентам имплантировали стенты с лекарственным покрытием Nobori фирмы «Terumo» (Япония), а также стенты без покрытия Driver фирмы «Medtronic» (США), Tsunami фирмы «Terumo» (Япония). Все пациенты с момента поступления в клинику и на протяжении периода наблюдения принимали аспирин в дозе 75 мг/сут, аторвастатин (20 мг/сут), бисопролол (5 мг/сут) и периндоприл (8 мг/сут). На госпитальном этапе всем пациентам подкожно вводился Энаксапарин (Клексан) с индивидуальным подбором дозы до стабилизации состояния. Во время проведения стентирования все больные получали гепарин в дозировке 50-100 ЕД внутривенно. Клопидогрель (плавикс) больные начинали получать в дозе 75 мг за 2 суток до стентирования либо в дозе 300 мг за 6 часов перед процедурой, в течение 12 месяцев после имплантации стентов — в дозе 75 мг/сут.

В дальнейшем пациенты наблюдались амбулаторно в течение 6 месяцев с обязательным проведением лабораторных, функциональных, инвазивных методов исследования через 1 и 3 месяцев. Через 6 месяцев в пла-

новом порядке осуществлялась госпитализация всех пациентов в кардиологическое отделение с проведением лабораторных, функциональных методов исследования, КАГ, ВСУЗИ и ВГ. В случае дестабилизации больного (развитие инфаркта миокарда, возвратной стенокардии) больным проводились внеплановые КАГ, ВСУЗИ и ВГ.

Анализ эффективности результатов эндоваскулярных вмешательств включал ангиографические и клинические параметры. *Ангиографический результат* считался оптимальным, если: остаточный стеноз был менее 20%; отсутствовала диссекция артерии; отсутствовал тромбоз или эмболия дистального русла коронарной артерии; не было перфорации артерии; рентгеноконтрастное вещество полностью вымывалось из дистального русла. Хорошим *клиническим эффектом* считалось: отсутствие кардиальных интра- и послеоперационных осложнений; субъективные признаки: уменьшение или исчезновение приступов стенокардии при прежних нагрузках; объективные признаки: уменьшение степени тяжести стенокардии минимум на один функциональный класс (по классификации Канадского кардиологического общества – CCS). В динамике проводилась оценка отдаленных ангиографических результатов и данных ВСУЗИ и ВГ. *Рестеноз* расценивался как повторное сужение в зоне стентирования более 50%. Поводом к экстренному динамическому проведению КАГ и ВСУЗИ являлось рецидивирование приступов стенокардии, наличие на ЭКГ признаков ишемии миокарда.

Анализ полученных данных производился с помощью стандартных методов математико-статистической обработки с использованием ПЭВМ. Для статистической обработки результатов применяли непараметрические критерии: для подтверждения гипотезы о наличии различий между двумя независимыми выборками использовали критерий Манна–Уитни (U — test), достоверность динамики показателей оценивали при помощи парного критерия Уилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). Для всех критериев и тестов величина критического уровня

ня значимости принималась равной 0,05, т.е. различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Полученные данные сгруппированы в таблицы и представлены в виде Ме (LQ-UQ): медианы и квартильного размаха (LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль). Доверительный интервал (ДИ) рассчитывали с заданной вероятностью 95%.

Оценка ангиографических и клинических результатов применения стентов без покрытия и с покрытием сиролимус

При проведении КАГ исходно поражение одной КА выявлено у 19 больных подгруппы I-Б (65,5%) и у 20 пациентов группы II (90,9%). Зарегистрировано случаев поражения двух и более КА: подгруппа I-Н — 2 (100%), подгруппа I-Б — 10 (34,5%), группа II — 2 (9,1%). По количеству пораженных КА исследуемые выборки больных не различались

($p > 0,05$). Также не выявлено статистически значимых межгрупповых различий по типу стенозирования и степени кровотока в КА до стентирования (табл. 2, 3). В подгруппах I-Н, I-Б и группе II преобладали II степень кровотока в КА и тип стенозирования А.

До стентирования наблюдалось значительное варьирование показателей протяженности стеноза, диаметра КА и диаметра сосудов в области стеноза во всех группах исследования (табл. 4). Об отсутствии межгрупповых различий по количественным показателям КАГ свидетельствует наличие значительного перекрытия ДИ подгрупп I-Н, I-Б и группы II.

При анализе эхогенной плотности атеросклеротических бляшек выявлено, что у больных НС и СД преобладали гетерогенные (неоднородные) стенозирующие субстраты (табл. 5). Наиболее часто встречалось сочетание фиброзно-кальцинозной и «мягких» бляшек. Среди бляшек, имеющих гомогенную

Таблица 2

Количество пациентов (%) с различным типом стенозирования коронарных артерий в группах исследования до проведения стентирования

Показатели		Подгруппа I-Н	Подгруппа I-Б	Группа II
Тип стеноза, %	A	56,7	58,4	57,8
	B	20,2	21,5	22,4
	C	23,1	20,2	19,8

Примечание: при сравнении подгрупп I-Н, I-Б и группы II $p > 0,05$.

Таблица 3

Распределение больных НС и СД 2-го типа по степени кровотока в КА в соответствии с классификационной шкалой коронарного кровотока TIMI

Показатели		Количество пациентов, n (%)		
		Подгруппа I-Н	Подгруппа I-Б	Группа II
TIMI	до стентирования	I - 2 (16,7%) II - 10 (83,3%)	I - 9 (15,3%) II - 50 (84,7%)	I - 5 (15,6%) II - 27 (84,4%)
	после стентирования	III - 12 (100%)	III - 59 (100%)	III - 32 (100%)
	в отдаленный период после стентирования	I - 3 (25,0%) II - 9 (75,0%)	III - 59 (100%)*	III - 32 (100%)*

Примечание: * - достоверно по сравнению с подгруппой I-Н ($p < 0,05$).

Таблица 4

Характеристика исходных ангиографических показателей, Ме (ДИ)

Параметры	Подгруппа I-Н	Подгруппа I-Б	Группа II
Средняя протяженность стеноза, мм	20(9,7-30,3)	19(11,0-27,0)	19(12,0-28,0)
Референтный диаметр (средний) КА, мм	2,9(1,7-4,1)	3,2(2,0-4,0)	3,3(1,9-3,8)
Средний диаметр сосудов в области стеноза,	0,28(0,20-1,56)	0,31(0,26-1,35)	0,35(0,24-1,41)
Степень стенозирования до процедуры, %	95,3(90,5-97,3)	96,2(92,4-97,4)	97,4(95,3-99,2)

Таблица 5

Распределение пациентов по характеристикам экзогенной плотности стенозирующего субстрата по данным ВСУЗИ и ВГ, n (%)

Параметры	Подгруппа I-Н	Подгруппа I-Б	Группа II
М («мягкая» бляшка)	2 (16,7)	20 (33,9)	8 (25)
Ф (фиброзная бляшка)	1 (8,3)	2 (3,4)	2 (6,3)
К (кальцинозная бляшка)	1 (8,3)	1 (1,7)	1 (3,1)
Всего гомогенные	4 (33,3)	23 (38,9)	11 (34,4)
Всего гетерогенные	8 (66,7)	36 (61,0)	21 (65,6)

структуру, доминировали «мягкие» атеросклеротические бляшки. Достоверных различий групп исследования по данным ВСУЗИ и ВГ не наблюдалось.

Среднее количество имплантированных стентов на одного больного составило: в подгруппе I-Н — 1,26 (ДИ 1-3); в подгруппе I-Б — 1,33 (ДИ 1-3); в группе II — 1,31 (ДИ 1-4). Таким образом, до стентирования пациенты подгрупп I-Н и I-Б и группы II были сопоставимы по данным КАГ, ВСУЗИ, ВГ коронарных артерий и по среднему количеству имплантируемых стентов ($p>0,05$).

Адекватный дистальный кровоток был достигнут в 100% случаев при проведении стентирования (табл. 3). Непосредственно при проведении эндоваскулярного лечения и на госпитальном этапе после него у пациентов, включенных в исследование, серьезных сердечно-сосудистых осложнений (летальный исход, ИМ, ОНМК, необходимость проведения коронарного шунтирования, по-

вторной реваскуляризации) не отмечено. Оценка динамики результатов КАГ в отдаленном периоде показала, что после имплантации с лекарственным покрытием за период 6 месяцев адекватный дистальный кровоток (TIMI III) сохранялся в 100% случаев. У 6,4% пациентов, которым имплантировали СБП, после 6 месяцев развился рестеноз с нарушением коронарного кровотока (TIMI I), клиническими проявлениями которого явились прогрессирование стенокардии (2 случая). Все пациенты подгруппы I-Н подверглись повторной реваскуляризации миокарда. Летальных исходов не зарегистрировано.

Заключение

1. Эффективность реваскуляризации миокарда (отсутствие рестенозов в течение 6 месяцев) у больных нестабильной стенокардией и сахарным диабетом 2-го типа после имплантации стентов лекарственным по-

крытием Nobori составила 100%, что подтверждалось отсутствием повторной реваскуляризации и прогрессирования коронарных событий.

2. При использовании стентов без медикаментозного покрытия рестенозирование через 6 месяцев с исходом в возвратную стенокардию – у 6,4% пациентов.

Литература

1. Бокерия, Л.А. Непосредственные и отдаленные результаты стентирования ствола левой коронарной артерии у больных ишемической болезнью сердца / Л.А. Бокерия [и др.] // Кардиология. – 2006. – N3. – С. 4–12.
2. Козлов, С.Г. Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда у больных сахарным диабетом / С.Г. Козлов, К.Н. Петрова // Кардиология. – 2006. – № 9. – С.57–66.
3. Лечение коронарного атеросклероза: влияние массового применения стентов на ближайшие и отдаленные результаты коронарной ангиопластики / А.М. Бубунашвили [и др.] // Кардиология. – 2004. – № 5 – С. 23–29.
4. Diabetes and cardiovascular disease writing group VI: revascularization in diabetic patients / S.C. Smith [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. e165–e169.
5. Long-term follow-up of incomplete stent apposition in patients who received sirolimus-eluting stent for de novo coronary lesions / M. Degertekin [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 108, № 22. – P. 2747.

Поступила 20.02.2012 г.

Принята в печать 02.03.2012 г.



ОСЛОЖНЕНИЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ДИВАКОВА Т.С., ЕЛИСЕЕНКО Л.Н.

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

Резюме. В статье представлена проблема осложнений, возникающих во время лапароскопических операций в гинекологической практике. В последние годы эндохирургическое вмешательство занимает основное место среди всех хирургических вмешательств в гинекологии, при этом возросла частота эндохирургических вмешательств повышенной сложности. Все вместе создает предпосылки для увеличения числа осложнений, в частности специфических для эндохирургии. Частота и вид осложнений связаны напрямую со сложностью операции и опытом хирурга. Учет частоты, структуры и причин осложнений может способствовать профилактике их развития и разработке действенных мероприятий по устранению во время операции или в первые сутки постоперационного периода. Важное значение в благоприятных исходах реконструктивных эндоскопических операций являются мероприятия по профилактике образования спаек.

Ключевые слова: осложнения, лапароскопическая хирургия, особенности диагностики, лечения, профилактики.

Abstract. The problem of complications arising during laparoscopic operations in gynecologic practice is presented in this article. In recent years endoscopic surgical intervention has taken the basic place among all surgical interventions in gynecology, thus the frequency of endoscopic surgical interventions of high complexity has increased. All these factors taken together create preconditions for the increase in the number of complications, specific for endoscopic surgery in particular. Frequency and types of complications are directly connected with complexity of operation and experience of a surgeon. Taking into account the frequency, structure and the reasons of complications can contribute to the prevention of their development and the elaboration of effective measures aimed at their elimination during the operation or on the first day of the postoperative period. Measures to prevent the formation of adhesions are of great value in favourable outcomes of reconstructive endoscopic operations.

Проблема осложнений в хирургии и в частности в эндохирургии органов брюшной полости продолжает привлекать внимание специалистов. Множество разногласий, разных точек зрения определяет научный и практический интерес к ней.

Цель нашего исследования – определение действенных мер по профилактике и лечению осложнений, а для этого необходимо иметь всестороннюю информацию о частоте, структуре и причинах их возникновения. Если в открытой хирургии трактование характера интраоперационного осложнения более или менее ясно, то в эндохирургии необходимо введение понятий, характеризующих особенности выполнения лапароскопической операции. Эти особенности обуславливают возник-

новение нехарактерных для открытой операции осложнений. Поэтому выделяют понятие «осложнение лапароскопической операции» [2], включающее не только констатацию факта возникновения характерных для лапароскопической операции осложнений, но и все трудности, и нестандартные ситуации в ходе операции, развитие клинических симптомов осложнений, а также особенность течения постоперационного периода.

Последнее десятилетие характеризуются особенно бурным развитием эндоскопической хирургии в гинекологии [24, 25, 29]. Так, операции по поводу бесплодия, внематочной беременности, доброкачественных образований придатков матки практически уже не выполняются «открытым» способом. Следует признать, что вопросы осложнений лапароскопических операций не находят широкого обсуждения в медицинской литературе.

До настоящего времени отсутствуют единые подходы к учету и регистрации осложнений. Так, частота осложнений в эндоскопической гинекологии колеблется в довольно широких пределах, что связано с неоднозначным подходом к их регистрации в различных странах и клиниках [19, 25, 7, 28, 9]. В Германии [11, 12] осложнения пельвиоскопии регистрируют с 1949 г., с охватом всех клиник и врачей, имеющих частую практику и выполняющих лапароскопические вмешательства. В США с 1988 г. стали регистрировать осложнения всех хирургических вмешательств, произведенных лапароскопическим доступом. По данным ряда авторов, тяжёлые осложнения при лапароскопии встречаются в 1,83%, лёгкие 21,0% случаев (Ponz Lversen, 1977; Lehmann-Willenbrock, 1999; Peterson J, 1998) [13, 14]. Многие авторы считают, что публикуемая частота осложнений в эндохирургии существенно занижена. Общим является мнение, что только учёт показаний и противопоказаний и, что особенно важно, знание патогенеза осложнений даёт возможность уменьшить их число до минимума.

Чрезвычайно актуальной остаётся проблема интраоперационной диагностики осложнений лапароскопии [14]. Это связано с тем, что клинические проявления лапароско-

пических осложнений имеют специфический характер, сопровождаются минимально выраженной симптоматикой на ранних стадиях. В то же время несвоевременное выявление осложнений лапароскопии может стать причиной летальных исходов, повторных хирургических вмешательств, существенно ухудшить прогноз и привести к инвалидизации пациентки [15, 16]. Своевременное распознавание осложнений лапароскопии необходимо в первую очередь для проведения адекватных лечебных мероприятий и снижения их отрицательных последствий на здоровье женщины.

Классификация осложнений

1. Осложнения, связанные с характером заболевания и видом выполняемой операции, т. е. присущие аналогичным вмешательствам в открытой хирургии (повреждение мочеточника при экстерпации матки, ранние стенки кишки).

2. Специфические осложнения, присущие только лапароскопической технологии и не встречающиеся в открытой хирургии (троакарные ранения забрюшинных сосудов).

Наиболее часто встречаются осложнения: осложнения при инсуфляции, повреждение магистральных забрюшинных сосудов, повреждение сосудов передней брюшной стенки, органов желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, мочеточников, послеоперационные грыжи, инфекционные осложнения, кровотечения в послеоперационном периоде.

Технические погрешности при наложении пневмоперитонеума могут привести к развитию подкожной, предбрюшинной эмфиземы, пневмооментуму, газовой эмболии. Подкожная эмфизема легко распознается и не представляет значительной опасности для здоровья пациентки. При инсуфляции газа в большой сальник формируется пневмооментум - жировая ткань резко раздута, с множеством газовых пузырьков. Инсуфляция газа в кишечник представляет опасность только как факт нарушения целостности его стенок. Введение же газа в просвет сосуда может привести к развитию газовой эмболии со смертельным

исходом. Одним из грозных осложнений является пневмоторакс. Клинический диагноз верифицируют с помощью пункции плевральной полости спереди во втором межреберье. Лечение напряженного пневмоторакса сводится к пункции плевральной полости иглой или троакаром и последующим ее дренированием.

Ранение магистральных сосудов брюшной полости при лапароскопии относят к наиболее опасным осложнениям, так как сопровождается массивной кровопотерей и могут представлять непосредственную угрозу жизни пациентки [29]. Это осложнение может возникнуть при проведении любого, даже диагностического, вмешательства. При обнаружении внутрибрюшного кровотечения или нарастающей ретроперитонеальной гематомы немедленно производят нижнесрединную лапаротомию. Вызывают бригаду сосудистых хирургов.

Повреждение сосудов передней брюшной стенки чаще возникает при введении дополнительных троакаров. Их частота, по данным литературы, варьирует в пределах 0,05-2,5% [23]. Такие повреждения в последние годы стали регистрировать чаще из-за использования при лапароскопии троакаров большого диаметра. При ранении нижних подчревных артерий применяют различные методы остановки кровотечения. Во всех случаях перед проведением лечебных мероприятий не рекомендуют извлекать троакар из брюшной полости.

Повреждение внутренних органов возможно при введении иглы Вереша, троакаров, рассечении спаек или неосторожных манипуляциях инструментами в брюшной полости. Нередко повреждения остаются нераспознанными по ходу лапароскопии и проявляют себя позднее разлитым перитонитом, сепсисом или формированием внутрибрюшных абсцессов [28]. В этом отношении наиболее опасны электрохирургические повреждения, так как перфорация в зоне ожога может наступить отсрочено. В литературе есть указания на возможность коагуляционного некроза кишечника на 15 сутки после операции, хотя чаще клиника возникает на 3-6-е сутки [27]. Из орга-

нов брюшной полости при гинекологических операциях наиболее часто страдает кишечник. Чаще ранение происходит при наличии в брюшной полости спаечного процесса. При выявлении повреждения кишки показана немедленная лапаротомия.

Повреждения мочевого пузыря происходят редко, как правило, у пациенток с измененной топографической анатомией органов малого таза после перенесенных полостных вмешательств, у больных, страдающих эндометриозом или спаечным процессом другого происхождения. Переполненный мочевой пузырь также предрасполагает к ятрогенному повреждению его стенки [3]. Ранения могут быть нанесены как иглой Вереша, так и дополнительными троакарами. Опасны электрохирургические и лазерные повреждения. Ранение мочевого пузыря важно своевременно распознать. Об этом сигнализируют появление пузырьков газа по мочевому катетеру в процессе инсуфляции и примесь крови в моче. При подозрении на ранение мочевого пузыря показана цистография. Затем необходима консультация уролога с последующим восстановлением целостности мочевого пузыря [23]. В последние годы некоторые эндоскописты рекомендуют ушивание мочевого пузыря лапароскопическим доступом.

Повреждения мочеточника можно заподозрить при подтекании мочи в зоне операционного поля. Более точно идентифицировать характер этой жидкости позволяет внутривенное интраоперационное введение индигокармина. Нераспознанное во время операции повреждение мочеточника проявляется мочевым перитонитом спустя 48-72 часа. В дифференциальной диагностике с другими видами перитонита или кишечной непроходимости помогает экскреторная урография. Восстановление естественного пассажа мочи может быть выполнено немедленно или через некоторое время. В литературе описано лапароскопическое ушивание электрохирургического повреждения мочеточника над катетером [26].

Послеоперационные грыжи чаще регистрируют при использовании троакаров диаметром 10 мм и более. Частота его варьирует

от 0,2 до 3,1% [18]. Как правило, формирование грыжи - результат неадекватного ушивания тканей брюшной стенки на фоне ожирения, диабета или хронического бронхита.

При инфекционных осложнениях после гинекологических операций воспалительный процесс нередко локализуется в полости малого таза. В него могут быть вовлечены матка, придатки и мягкие ткани дна малого таза. В эндоскопической хирургии частота инфицирования ран значительно ниже, однако полностью избежать его невозможно. Лечение включает традиционный комплекс местного и общего воздействия на воспалительный процесс.

Основной клинической проблемой, связанной с восстановительными процессами после операции, является образование внутрибрюшинных и тазовых спаек, которое считается своеобразной специфической реакцией брюшины на повреждение. Спаечная болезнь брюшной полости и малого таза продолжает занимать одно из ведущих мест в структуре осложнений лапароскопической хирургии. Одним из основных показателей, свидетельствующих об эффективности гинекологических операций, является частота образования и характер послеоперационных спаек. Минимальная частота образования менее плотных спаек или их полное отсутствие является гарантией успеха реконструктивно-пластических вмешательств у женщин с бесплодием, эндометриозом. Учитывая, что универсальной физиологической реакцией брюшины на повреждение или деструкцию является процесс образования спаек, а адгезивная способность брюшины у больных эндометриозом значительно выше, чем у остальных пациенток в связи с высоким уровнем Е – кадгерин, оперативное лечение данной категории больных требует дополнительных мероприятий [5].

Причины спайкообразования весьма разнообразны. При оперативных вмешательствах и манипуляциях на органах брюшной полости и малого таза брюшина подвергается многочисленным неестественным для нее воздействиям. Травма вызывает воспалительные и деструктивные изменения брюшины с

включением механизма, приводящего к появлению сращений. Одним из путей профилактики образования послеоперационных спаек является не просто разработка наиболее рациональных методов оперативных вмешательств с использованием эндоскопической техники, лазеров, более физиологических шовных материалов и современных полимеров, но также поиск новых подходов к самой операции, основанных на соблюдении принципов реконструктивно-пластической хирургии. Эти принципы заключаются в проведении по возможности наименее травматичной операции, сохранении естественного взаиморасположения органов малого таза, применении средств, улучшающих репаративные процессы. С целью профилактики спайкообразования были предложены и апробированы многочисленные лекарственные средства, которые различались по механизму действия, способу применения и эффективности. Основной особенностью гинекологических реконструктивных вмешательств является возможность прогнозирования места образования послеоперационных спаек. Это позволяет применять местные барьерные материалы для профилактики спаечного процесса, что принципиально отличается от тактики в абдоминальной хирургии.

Собственные исследования, проведенные в гинекологическом отделении 2-й областной клинической больницы г. Витебска, базы кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПК ВГМУ за последние 10 лет произведено 980 лапароскопических вмешательств различной сложности. Структура и частота представлены в таблице 1. Частота осложнений составила 1,47 на 1000 случаев. При этом летального исхода не было ни в одном случае.

Представленные в таблице данные свидетельствуют о том, что наибольшее количество осложнений имело место при больших лапароскопических операциях и операциях повышенной сложности, реже – при диагностических и малых лапароскопических операциях. Достоверно чаще встречалось ранение магистральных сосудов при ДЛ по сравнению с МЛО ($p < 0,001$), и также кровотечения органов малого таза чаще наблюдались

Таблица 1

Структура и частота осложнений лапароскопических операций

Характер осложнений	Вид лапароскопии			
	ДЛ n=68	МЛО n=282	БЛО n=490	ЛОПС n=200
Ранение сосудов передней брюшной стенки	5* (83,3%)	2 (33,3%)	5 (17,8%)	0
Повреждение кишечника	1 (16,7%)	0	8 (28,6%)	5 (20%)
Повреждение органов мочевого выделения	0	1 (16,7%)	1 (3,57%)	4 (16%)
Кровотечение из органов малого таза	0	2* (33,3%)	3 (10,7%)	5 (20%)
Инфекционные осложнения	0	1 (16,7%)	7 (25%)	6 (24%)
Прочие	0	0	4 (14,3%)	5 (20%)
Всего:	6 (100%)	6 (100%)	28 (100%)	25 (100%)

Примечание: *P < 0,05 достоверная разница; ДЛ - диагностическая лапароскопия; МЛО - малая лапароскопическая операция; БЛО - большая лапароскопическая операция; ЛОПС - лапароскопическая операция повышенной сложности.

при МЛО по сравнению с БЛО (p<0,009). Характер осложнений имел прямую связь со сложностью выполненных эндоскопических вмешательств.

Заключение

Тяжелый характер осложнений, наблюдаемых при выполнении эндоскопических вмешательств повышенной сложности, требует особо тщательного анализа причин их возникновения, разработки действенных мероприятий, которые, по нашему мнению следует искать в совершенствовании техники и методики выполнения лапароскопических операций. Одним из мероприятий по предупреждению осложнений лапароскопической хирургии следует считать стандартизацию методик выполнения основных гинекологических операций, определение наиболее эффективной и безопасной техники проведения эндоскопического вмешательства, разработку методик ранней диагностики осложнений в первые сутки послеоперационного периода. Учитывая высокую технологичность лапароскопической хирургии, важное значение в профилактике осложнений имеет исправное эндоскопическое оборудование.

Нами также была обследована 51(100%) пациентка с бесплодием на фоне эндометриоза и хронического сальпингоофорита после хирургической лапароскопии. У всех женщин произведено повторное лапароскопическое вмешательство по поводу сохраняющегося бесплодия. Из них у 45 (88,2%) пациенток был диагностирован спаечный процесс в малом тазу II-III степени распространения.

Таким образом, анализ осложнений лапароскопических операций в гинекологической практике свидетельствует о необходимости учета и разработки новых методов по устранению и предотвращению этих осложнений, ответственных за снижение эффективности малоинвазивной хирургии.

Литература

1. Возможности и перспективы эндоскопической хирургии / А. С. Балалыкин [и др.] // Материалы 8 Всерос. съезда хирургов. – Краснодар, 1995. – С. 332-333.
2. Классификация интраоперационных осложнений лапароскопических операций / С. И. Емельянов [и др.] // Эндоскоп. хирургия. – 1999. – № 5. – С. 19-22.
3. Адамян, Л.В. Сочетанные операции в гинекологии: вопросы классификации и методологического подхода / Л.В. Адамян, А.Х. Гайдаров // Лапароскопия

- и гистероскопия в акушерстве и гинекологии: материалы междунар. конгр. – М., 2002. – С. 422-428.
4. Сикорская, Н. В. Состояние детородной функции после различных операций на маточных трубах по поводу внематочной беременности / Н.В. Сикорская, А.А. Соломатина, Л.Н. Богинская // Новые технологии в гинекологии / под ред. В. И. Кулакова, Л. В. Адамян. – М., 2003. – С. 168-169.
 5. Подольский, В.В. Эффективность застосування препарату дистрептаза в акушерсько – гинекологічній практиці / В.В. Подольський // Здоровье женщины. – 2006. – № (25). – С. 1-3
 6. Воробьев, А.А. Хирургическая анатомия оперированного живота и лапароскопическая хирургия спаек / А.А. Воробьев, А.Г. Бебуришвили. – Волгоград: гос. учреждение Издатель. – 2001. – 240 с.
 7. Laparoscopy and its complications in Germany, 1949-1988 / E. Lehmann- Willenbrock [et al.] // Endoscopy in gynecology, AAGL20 annual meeting proceeding. – 1993. – P. 285-293.
 8. Complications of gynaecologic laparoscopy / R. Quasaran, M. Kashef, S. J. Sherman // AAGL. – 1999. – N 6 (3). – P. 317-321.
 9. Complications of gynecologic laparoscopic surgery / D. Querleu [et al.] // A French multicentre collaborative study. Gynecological Endoscopy. – 1996. – N 4. – P. 231-35.
 10. Querleu, D. Complications of lymphadenectomy and radical hysterectomy / D. Querleu, E. Leblanc, A. Elhage // Gynecological Endoscopy. – 1995. – N 4. – Suppl.
 11. Reich, H. Ureteral injuries after laparoscopic hysterectomy / H. Reich // Human Reprod. – 2000. – N 15. – P. 735-736.
 12. Riedel, H. Complications of pelviscopic surgery between 1989 and 1993 in Germany / T. Brosche, K. Semm, J. Assoc // Gynecol. Laparosc. – 1995. – P. 4.
 13. Byron, J. Evaluation of the direct trocar insertion after an earlier laparotomy / J. Byron, C. Fujiyoski, K. Muzazawa // Gid. – 1989. – Vol. 74. – P. 42-48.
 14. Leonard, F. Perioperative morbidity of gynaecological laparoscopy / F. Leonard, F. Lecuru, E. Rizk // A prospective momental observation study. Acta Obstetrica et Gynecologica Scan. – 2000. – N 79 (2). – P. 129-134.
 15. Lo, K. Mortality following laparoscopic surgery / K. Lo, P. Yuen // Gynecologic and Obsteric Investigaion. – 1999. – N 48 (3). – P. 203.
 16. MacCordick, C. Morbidity in laparoscopic surgery: results of prospective single-centre study / C. MacCordick, F. Lecuru, E. Rizk // Surgical Endoscopy. – 1999. – N 13 (1). – P. 51-61.
 17. Gordon, A. Atlas of Gynaecologic Endoscopy / A. Gordon, V. Lewis, A. DeCherney. – 2 ed. – London: Mosby Wolfe, 1995.
 18. Assion, D. Changing incidence and ethiology of iatrogenic ureteral injuries / D. Assions, L. Petterson, C. Taylor // J. Urology. – 1994. – P. 2240-2246.
 19. Chaprol, C. Complications of laparoscopic myomectomy / C. Chaprol, J. Dubuisson, L. Levy // Gynecological Endoscopy. – 1995. – N 4. – Suppl.
 20. Phillips, J. AAGL 1976 membership survey / J. Phillips, J. Hulka, D. Keith // J. Reprod Med. – 1979. – N 23. – P. 3.
 21. AAGL 1977 membership survey / J. Phillips [et al.] // J. Reprod Med. – 1981. – N 26. – P. 529.
 22. Phillips, J. AAGL 1982 membership survey / J. Phillips, J. Hulka, H. Peterson // J. Reprod Med. – 1984. – N 29. – P. 592.
 23. Phillips, G. Heat spread with bipolar diathermy / G. Phillips, R. Garri, M. Whittaker // Gynecological Endoscopy. – 1995. – N 4. – Suppl.
 24. French survey on gynecologic major laparoscopic surgery complications in unselected population of operators / F. Pirre [et al.] // Presented at ISGE meeting, Birmingham, UK, 8-10 December, 1997.
 25. Harkki-Siren, P. A nationwide analysis of laparoscopic complications / P. Harkki-Siren, T. Kurki // Gynecological Endoscopy. – 1997. – N 89. – P. 108-112.
 26. Endometrioma of the abdominal wall following combined abdominoplasty and hysterectomy: case report and review of the literature / G. Matthes [et al.] // Annals of Plastic Surgery. – 1998. – N 40. – P. 672-675.
 27. Sharp, H. Complications of laparoscopy and hysteroscopy / H. Sharp, M. Dodson, M. Draper. – Blackwell Science, 1997. – P. 135-141.
 28. Yuzpe, A. Pneumoperitoneum needle and trocar injuries in laparoscopy / A. Yuzpe // J. Reprod Med. – 1990. – N 35. – P. 458-490.
 29. Wattiez, A. Technique for hysterectomy. Материалы международного конгресса / A. Wattiez // Эндоскопия в диагностике, лечении и мониторинге женских болезней. – М., 2000. – С. 220-234.
 30. Howard, F. J. Direct cannula insertion in the left upper quadrant for women with prior peivic surgery / F. J. Howard // AAGL. – 1995. – N 2 (4). – Suppl.

Поступила 07.12.2011 г.

Принята в печать 02.03.2012 г.

© РОЖДЕСТВЕНСКАЯ Т.А., 2012

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН г. ВИТЕБСКА ЗА 2007-2011 ГОДЫ

РОЖДЕСТВЕНСКАЯ Т.А.

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

Резюме. Проведен сравнительный ретроспективный анализ удельного веса и основной структуры экстрагенитальной патологии у беременных женщин по материалам родовспомогательных учреждений г. Витебска за период с 2007 по 2011 годы. Было определено, что беременность у женщин в 73% случаев протекает на фоне экстрагенитальной патологии. При этом заболевания сердечно - сосудистой системы и гипертензивные состояния не имеют тенденции к снижению на протяжении последних 5 лет. Данные выявленные особенности диктуют необходимость дифференцированного лечебно-диагностического подхода к преконцептивной подготовке, а также к диагностике и ведению беременности у женщин с сердечно - сосудистой патологией. Выполнение поставленных целей позволит улучшить исходы гестации и таким образом положительно повлиять на демографические показатели.

Ключевые слова: беременность, экстрагенитальная патология, сердечно – сосудистые заболевания.

Abstract. A comparative retrospective analysis of the proportion and basic structure of extragenital pathology in pregnant women based on the materials of Vitebsk obstetric institutions during the period from 2007 to 2011 was made. It has been determined that pregnancy in 73% of cases is accompanied by extragenital pathology. Cardiovascular diseases and hypertensive conditions do not tend to the reduction over the last 5 years. The revealed peculiarities require differential treatment and diagnostic approach to preconceptive preparation, as well as to the diagnosis and management of pregnancy in women with cardiovascular pathology. The achievement of the set goals will enable the improvement of the outcomes of pregnancy and thus will have a positive effect on demographic indices.

Конец 20 века характеризуется значительным ухудшением здоровья населения, в том числе и женщин репродуктивного возраста. Экстрагенитальная патология включает в себя большую группу разнообразных и разнозначимых болезней, клинических синдромов и состояний, и объединяются эти бо-

лезни тем, что не являются акушерскими осложнениями беременности и гинекологическими заболеваниями. Экстрагенитальная патология объединяет состояния, которые вне беременности относятся к компетенции разных специалистов. В результате этого классическое понятие «врач и пациент» трансформируется в тандем акушер-гинеколог, специалист по профилю экстрагенитального заболевания беременной женщины и сама женщина [1-3]. Беременность оказывает негативное

Адрес для корреспонденции: 210035, г. Витебск, пр-т Московский, 68-19. Тел. дом.: 8 (0212) 47-23-98 – Рожественская Т.А.

влияние на течение экстрагенитальной патологии. Наиболее известно неблагоприятное влияние нормальных гестационных изменений гемодинамики на течение большинства заболеваний сердца. Так, при беременности значительно возрастают объем циркулирующей крови и сердечный выброс, что способствует возникновению или прогрессированию декомпенсации гемодинамики при митральном, аортальном и легочном стенозах и др. Снижается периферическое сосудистое сопротивление, что приводит к усилению шунтирования венозной крови при пороках сердца, т.е. к усилению цианоза, гипоксемии, одышки и, в целом, к значительному ухудшению и без того тяжелого при таких болезнях состояния. Для многих заболеваний сердца неблагоприятны и такие нормальные для беременности проявления, как повышение частоты сердечных сокращений, расширение полостей сердца и изменение его топографии в грудной полости, снижение онкотического давления плазмы, физиологические гиперкоагуляция и гемодилюция, аортокавальная компрессия и ряд других. Беременность способствует прогрессированию варикозной болезни и хронической венозной недостаточности, учащению венозных тромботических осложнений. Более частому проявлению инфекций мочевых путей у беременных способствуют расширение мочеточников вследствие миорелаксирующего действия прогестерона; механическое затруднение уродинамики из-за сдавления мочеточников беременной маткой и яичниковыми венами; повышение рН мочи; появление иногда пузырно-мочеточникового рефлюкса; увеличение объема мочевого пузыря и др. Необходимо отметить, что на течение ряда болезней беременности влияет благоприятно, способствуя их переходу в ремиссию и даже уменьшая потребность в лечении (ревматоидный артрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, неспецифический язвенный колит, некоторые варианты миастении, хроническая надпочечниковая недостаточность, пороки сердца с лево-правым сбросом крови без значительной легочной гипертензии) [4].

Экстрагенитальная патология является неблагоприятным фоном, на котором сокра-

щаются и усугубляются все осложнения, возникающие во время беременности, родов и послеродовом периоде. Раннее выявление экстрагенитальной патологии в условиях женской консультации важно для профилактики акушерской патологии у женщины и перинатальной патологии у новорожденных, т.к. она значительно повышает риск предстоящих родов. В настоящее время при большинстве экстрагенитальных заболеваний возможно благополучно провести беременность и роды при условии правильного наблюдения за женщиной во время беременности, а при необходимости и назначении специального лечения. Если говорить сегодня об индексе здоровья беременных, то в лучшем случае 40% всех беременных вынашивают беременность без осложнений, то есть без токсикозов и без экстрагенитальных заболеваний. Но наличие патологического течения беременности в 60-70% обусловлено скрытой или хронической экстрагенитальной патологией. Хроническими болезнями страдает 70% беременных, у 86% во время беременности возникают острые заболевания (анемия, пиелонефрит и др.). Одновременно вынужденно повысился интерес врачей акушеров – гинекологов к патологии внутренних органов, поскольку с экстрагенитальной патологией, определяющей во многих случаях состояние женщины в период гестации, связано 17–20% материнской смертности [5-7].

Неблагоприятное влияние экстрагенитальной патологии на течение беременности, родов и послеродового периода многообразно и зависит от характера и тяжести основного заболевания. Многие экстрагенитальные заболевания предрасполагают к развитию акушерских осложнений. Можно сказать, что артериальная гипертензия повышает риск преждевременной отслойки плаценты и эклампсии, все гемофилические состояния – раннего послеродового кровотечения, сахарный диабет – аномалий родовой деятельности, дистресса плода, дистонии плечиков, инфекция мочевых путей – преждевременных родов и т.д.

Важно отметить, что есть специфическое и неспецифическое влияние определенного заболевания на частоту определенного ос-

ложнения. Примерами этого влияния являются многоводие при сахарном диабете, тяжелая и рано развивающаяся преэклампсия при артериальной гипертензии, маточное кровотечение в родах при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, позднее послеродовое кровотечение при болезни Виллебранда, гнойно-воспалительные процессы при иммуносупрессивных состояниях (постоянный прием глюкокортикоидов и цитостатиков, ВИЧ-инфекция), после спленэктомии. Во всех этих случаях больные с определенной экстрагенитальной патологией имеют специфические акушерские риски [6, 7].

Патология сердечно - сосудистой системы во время беременности является мультидисциплинарной проблемой, которая требует участия гинекологов, терапевтов, неврологов, психиатров, эндокринологов и врачей других специальностей в обеспечении правильного ведения беременности. Снижение уровня материнской и перинатальной заболеваемости является приоритетной задачей на всех этапах оказания акушерской помощи.

Сердечно-сосудистые заболевания занимают одно из основных мест в структуре экстрагенитальной патологии у беременных женщин и до настоящего времени являются одной из ведущих причин материнской и перинатальной смертности, имея четкую тенденцию к увеличению [6-7]. Среди сердечно – сосудистых заболеваний особо значимое место занимает артериальная гипертензия, находящаяся на стыке как минимум двух глобальных медико – социальных проблем: артериальная гипертензия в целом и репродуктивное здоровье населения. Артериальная гипертензия в период беременности признана одной из важнейших причин заболеваемости и смертности матери, плода и новорожденного. Существование данной патологии во время беременности отрицательно влияет на отдаленный прогноз для женщин и дальнейшее развитие их детей [8].

Наиболее частым осложнением течения беременности на фоне артериальной гипертензии является развитие гестоза.

При гестозе всегда существует опасность развития эклампсии, кровоизлияния в мозг, сердечной недостаточности, отека легких, об-

струкции дыхательных путей, ДВС - синдрома с летальным исходом. Следствием этого является повышенная перинатальная заболеваемость и смертность.

Целью работы было изучить основную структуру экстрагенитальной патологии у беременных женщин по данным родовспомогательных учреждений г. Витебска за период 2007-2011 гг.

Методы

Проведен сравнительный ретроспективный анализ удельного веса и основной структуры экстрагенитальной патологии у беременных женщин по материалам родовспомогательных учреждений г. Витебска за период с 2007 по 2011 годы.

Статистическая и аналитическая обработка полученного материала в ходе исследования проводилась с помощью пакета STATISTICA 6.

Результаты и обсуждение

По материалам родовспомогательных учреждений в 2007 году было зарегистрировано 10633 случаев экстрагенитальных заболеваний у 5677 беременных женщин, в 2008 г. – 14030 случаев у 8619 беременных женщин, в 2009 г. – 19048 случаев у 8999 беременных женщин, в 2010 г. – 18895 случаев у 8714 беременных женщин, в 2011 г. – 17852 случая у 8464 беременных женщин. Таким образом, беременность у женщин в 73% случаев протекает на фоне экстрагенитальной патологии (рис. 1).

При рассмотрении основной структуры экстрагенитальной патологии, заболевания щитовидной железы в 2007 г. составили 946 случаев, в 2008 г. – 1024 случая, в 2009 г. – 1143 случая, в 2010 г. – 1022 случая, в 2011 г. – 775 случаев (рис. 2).

Анемия беременных выявлялась в 2007 г. в 1636 случаях, в 2008 г. – в 1930 случаях, в 2009 г. – в 2018 случаях, в 2010 г. – в 2102 случаях и в 2011 г. – в 1968 случаях (рис. 2).

В 2007 г. выявлен 1501 случай инфекций мочеполовых путей, 1892 случая в 2008 г., 1859 случаев в 2009 г., 1927 случаев в 2010 г., 1954 случая в 2011 г (рис. 2).

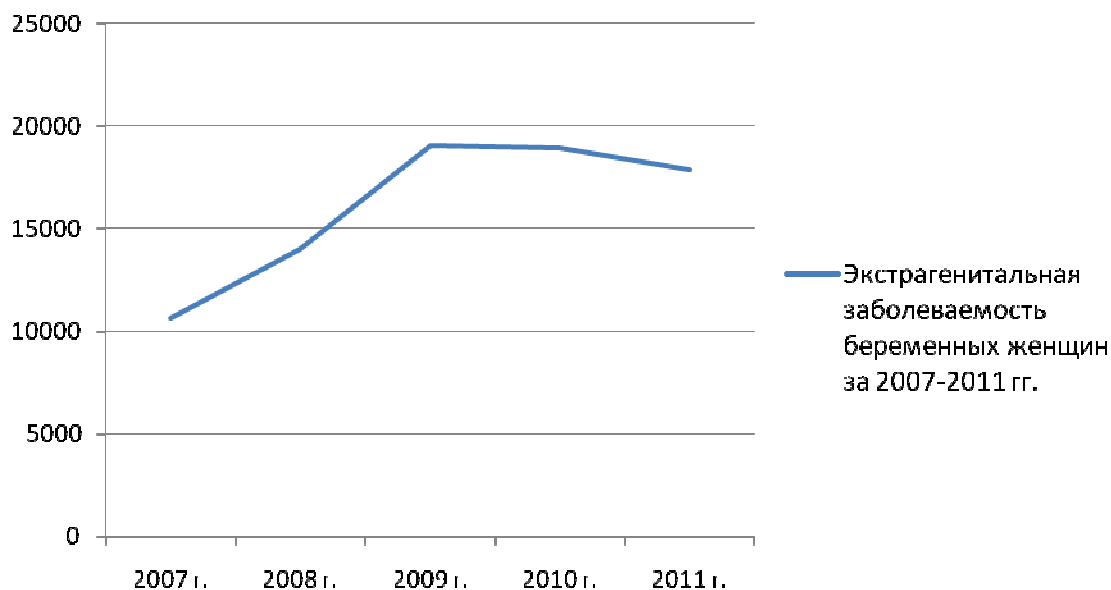


Рис. 1. Экстрагенитальная заболеваемость беременных женщин за 2007-2011 гг.

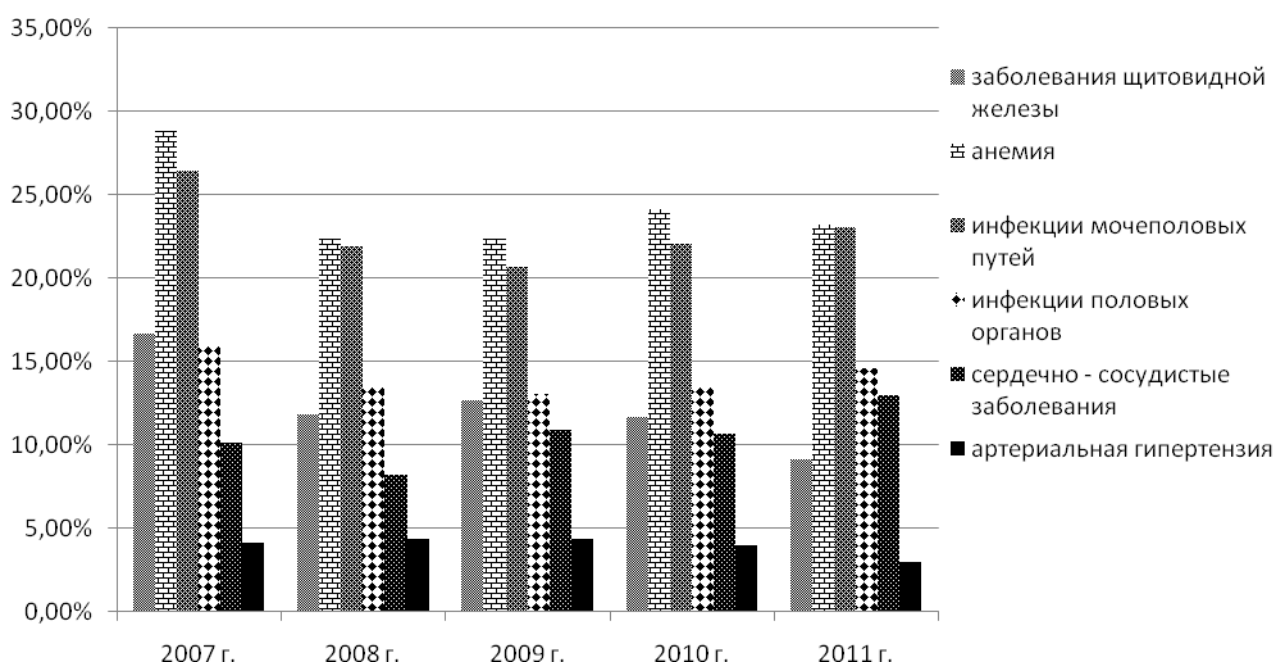


Рис. 2. Основная структура экстрагенитальной патологии беременных женщин за 2007-2011 гг.

Инфекции половых органов в 2007 г. составили 902 случая, в 2008 г. – 1169 случаев, в 2009 г. – 1177 случаев, в 2010 г. – 1170 случаев и в 2011 г. – 1238 случаев (рис. 2).

Болезни сердечно – сосудистой системы в 2007 г. составляли 576 случаев, в 2008 г. – 712 случаев, в 2009 г. – 985 случаев, в 2010 г. – 932 случая, в 2011 г. – 1100 случаев. В структуре сердечно – сосудистой заболеваемости на долю врожденной патологии в 2007 г. приходилось 576 случаев, в 2008 г. – 712 случаев, в 2009 г. –

90 случаев, в 2010 г. – 103 случая и в 2011 г. – 112 случаев (рис. 3). Рост данного вида патологии не связан с тем, что произошло увеличение частоты регистрации пороков сердца, увеличение этого показателя связано с возрастанием выявления так называемых малых аномалий развития сердца. Артериальная гипертензия в структуре сердечно – сосудистой патологии составила в 2007 г. – 235 случаев, в 2008 г. – 381 случай, в 2009 г. – 398 случаев, в 2010 г. – 350 случаев, в 2011 г. – 246 случаев (рис. 2).

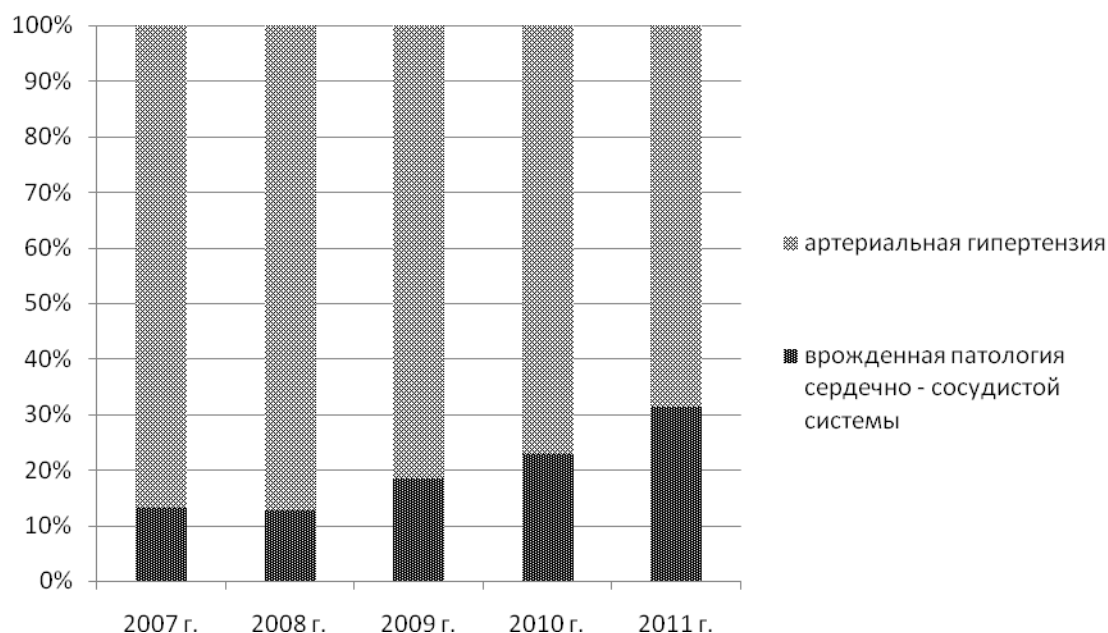


Рис. 3. Структура сердечно-сосудистой заболеваемости беременных женщин за 2007-2011 гг.

Число беременностей, осложненных гестозом, в 2007 г. составило 1417, в 2008 г. – 1760, в 2009 г. – 1632, в 2010 г. – 1609, в 2011 г. – 1474 (рис. 4).

Заключение

1. Распространенность сердечно – сосудистых заболеваний и гипертензивного синдрома у беременных не имеет тенденции к снижению в последнее пятилетие.

2. Патология сердечно-сосудистой системы во время беременности является мультидисциплинарной проблемой, требует участия гинекологов, терапевтов, неврологов, психиатров, эндокринологов и врачей других специальностей.

3. Необходимо совершенствовать диагностику, лечение и ведение беременности у женщин с артериальной гипертензией, т.к. решение данных задач позволит улучшить исходы гестации и таким образом повлиять на

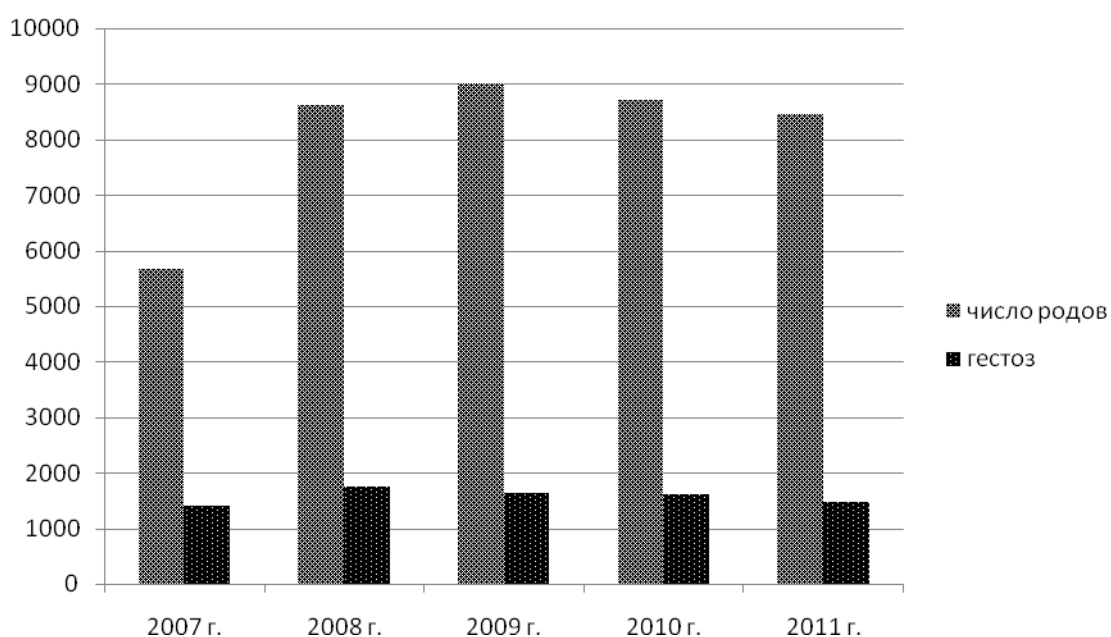


Рис. 4. Частота беременностей, осложненных гестозом, за 2007-2011 гг.

демографические показатели и снизить финансовые затраты в здравоохранении.

Литература

1. Чазов, Е.И. Руководство по кардиологии: болезни сердца и сосудов / Е.И. Чазов. – М.: Медицина, 1997. – 832 с.
2. Особенности системной гемодинамики у беременных с артериальной гипертензией при неосложненном течении беременности и беременности, осложненной гестозом / Н.М. Мазурская [и др.] // Рос. вестн. акушера – гинеколога. – 2005. – Т. 5, №5. – С. 11-14.
3. Сопряженность функционирующих систем в патогенезе артериальной гипертензии / И.В. Логачева [и др.] // Артериал. гипертензия. – 2010. – № 3. – С. 325-332.
4. Прохорова, О.В. Особенности структуры экстрагенитальной патологии у первородящих разных возрастных групп / О.В. Прохорова // Урал. мед. журн. – 2010. – № 3. – С. 49-52.
5. Артериальная гипертензия у беременных при различной экстрагенитальной патологии / В.М. Гурьева [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2006. – Т. 6, № 1. – С. 61-63.
6. Шехтман, М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М.М. Шехтман. – М.: Триада – X, 2005. – 816 с.
7. Диагностика и прогнозирование развития тяжелых форм гестоза у беременных / В.И. Краснополяский [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2006. – Т. 6, № 1. – С. 69-72.
8. Оптимизация тактики ведения беременных с гестозом и гипертонической болезнью / О.В. Макаров [и др.] // Вестн. РГМУ. – 2007. – № 4. – С. 27-33.

*Поступила 16.02.2012 г.
Принята в печать 02.03.2012 г.*



© АЛЕКСЕЕНКО Ю.В., ШАРЯКОВА Ю.В., 2012

СОСТОЯНИЕ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ЦЕФАЛГИЯМИ НА ФОНЕ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ

АЛЕКСЕЕНКО Ю.В., ШАРЯКОВА Ю.В.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра неврологии и нейрохирургии*

Резюме. Для изучения состояния вегетативной регуляции у пациентов молодого возраста с первичными цефалгиями и с целью оценки лечебной и профилактической эффективности гипобарической гипокситерапии нами исследовались параметры вариабельности ритма сердца (ВРС) у 124 пациентов, страдающих головной болью напряжения (ГБН), мигренью или их сочетанием (СГБ). Было выявлено, что показатели исходного вегетативного тонуса у пациентов со всеми формами первичных головных болей находятся в пределах нормальных значений. Однако при проведении ортостатической пробы во всех группах пациентов обнаружены нарушения вегетативного обеспечения деятельности, наиболее выраженные при мигрени или ее сочетании с ГБН.

После курса гипобарической гипокситерапии параметры вегетативной регуляции у пациентов с хронической ГБН нормализовались, достигнув контрольных значений ($p < 0,05$), что также коррелировало с клиническим улучшением. В то же время у пациентов с мигренью и с СГБ, несмотря на положительный клинический эффект процедур, изменения параметров ВРС носят разнонаправленный характер с признаками сохранения дисбаланса во взаимодействии отделов вегетативной нервной системы (ВНС).

Ключевые слова: *первичные головные боли, мигрень, головная боль напряжения, пациенты молодого возраста, вариабельность ритма сердца, гипобарическая гипокситерапия.*

Abstract. In order to study the state of autonomic regulation in young patients with primary cephalalgias and to assess the effectiveness of curative and preventive hypobaric hypoxotherapy we studied the parameters of heart rate variability (HRV) in 124 patients suffering from tension-type headache (TTH), migraine, or their combination. It has been found that the indices of initial autonomic tone in patients with all forms of primary headaches are in the normal range. However, during the orthostatic test in all groups of patients the disturbances of autonomic support of activity were found, they were most pronounced in case of migraine or its combination with tension-type headache.

After hypobaric hypoxotherapy course autonomic regulation parameters in patients with chronic tension-type headache were normalized, having reached the control values ($p < 0,05$), which also correlated with clinical improvement. At the same time in patients with migraine and with concomitant headache, despite the positive clinical effect of the procedures, changes in HRV parameters are diverse with the signs of preservation of the imbalance in the interaction of the autonomic nervous system parts.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра неврологии и нейрохирургии. Тел. раб.: +375 (212) 22-39-95, тел. моб.: +375 (29) 335-15-08, e-mail: sharyakova@yandex.ru – Шарякова Ю.В.

Головная боль напряжения (ГБН) и мигрень являются самыми распространенными формами цефалгий во всех популяциях и значительно снижают качество жизни пациентов, а также имеют огромные социально-экономические последствия для всего общества в целом [1-4]. Первичные головные боли являются одним из проявлений хронической дезадаптации, обусловленной, в том числе, психоэмоциональным напряжением, и часто свидетельствуют о напряжении или истощении механизмов поддержания гомеостаза [5]. Вегетативная регуляция играет ведущую роль в адаптационных реакциях организма и сохранении гомеостаза его основных систем при изменении условий окружающей среды [6]. У пациентов молодого возраста, студентов вуза обычно адаптация проходит на фоне интенсификации обучения, увеличивающегося объема учебной нагрузки, изменяющихся форм и методов преподавания, педагогических требований и сопровождается повышенной нагрузкой на системы вегетативной регуляции [7]. При этом комплексная оценка изменений вегетативной регуляции при многих формах психосоматической патологии является чрезвычайно затруднительной.

Математический анализ вариабельности ритма сердца (ВРС) является простым, неинвазивным и довольно информативным методом оценки вегетативной сферы и объективизации возникающих отклонений, интегральным показателем функционального состояния как сердечно-сосудистой системы, так и организма в целом, что подтверждено многочисленными исследованиями [8-12].

Хорошим альтернативным методом немедикаментозного лечения и профилактики психовегетативных расстройств, в т.ч. неко-

торых форм первичных цефалгий, является гипобарическая гипокситерапия (ГБТ) [13]. Метод является безопасным, хорошо переносимым, обладает минимальным количеством побочных эффектов, позволяет лечить ряд заболеваний, резистентных к лекарственной терапии, повышая собственные адаптационные возможности организма человека, и имеет устойчивый положительный эффект. При этом комплексная оценка эффективности применения данного метода у пациентов молодого возраста с первичными цефалгиями до сих пор отсутствует.

Целью нашего исследования была оценка лечебной и профилактической эффективности курса ГБТ у пациентов молодого возраста, страдающих головной болью напряжения и мигренью, посредством анализа ВРС.

Методы

Было обследовано 124 пациента в возрасте от 18 до 30 лет, 113 женщин и 11 мужчин (91,1 и 8,9% соответственно), страдающих мигренью и/или головной болью напряжения. Диагноз устанавливался в соответствии с критериями Международного Общества по изучению головной боли [14]. Все пациенты были разделены на подгруппы с учетом формы первичной цефалгии: пациенты с эпизодической или хронической ГБН (ЭГБН и ХГБН соответственно), с мигренью и с сочетанием мигрени с ГБН – сочетанная головная боль (СГБ) (табл. 1). Контролем явились 28 человек, не страдающих головными болями, сопоставимые с пациентами по полу и возрасту ($p > 0,05$).

Измерение и физиологическая интерпретации ВРС были проведены в соответствии с рекомендациями Европейского Кардиологи-

Таблица 1

Структура первичных цефалгий у пациентов молодого возраста

Подгруппа	ЭГБН	ХГБН	Мигрень	СГБ	Всего
Количество пациентов	36	38	28	22	124
% от общего числа обследованных	29,0%	30,7%	22,6%	17,7%	100%

ческого общества и Североамериканского общества электрофизиологии (1996) для краткосрочных записей (2-5 мин) [15]. Из основных временных показателей (Me, SDNN, RMSSD, pNN50) нами использовалось SDNN (стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов, чсс в мин) как наиболее интегрального из них, учитывающего влияние как симпатических, так и парасимпатических механизмов, так как SDNN, RMSSD и pNN50 при коротких записях, как правило, изменяются однонаправленно [8, 10, 15]. С учетом технических особенностей регистрации ВРС SDNN и Me представлены в ЧСС в мин. Спектральный анализ ВРС включал определение TP (суммарная мощность спектра, мс^2), VLF (мощность сверхнизкочастотного компонента, мс^2), LF (мощность низкочастотного компонента, мс^2), HF (мощность высокочастотного компонента, мс^2), LFnu (нормализованная мощность LF спектра, %), HFnu (нормализованная мощность HF спектра, %), LF/HF (индекс вагосимпатического взаимодействия, у.е.) и IC (индекс централизации, у.е.) [8, 10, 12, 15, 16, 17]. ВРС оценивалась в состоянии расслабленного бодрствования в положении лежа и при проведении активной ортостатической пробы до лечения и через 1 месяц после его завершения. Лечение проведено 44 пациентам основной группы (11 – с мигренью, 22 – с ХГБН и 11 – с СГБ). Курс проводился в стандартном режиме, состоял из 20 процедур, каждая продолжительностью не менее 60 минут «на рабочей высоте» [18,19].

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ «Excel 2007», «STATISTICA 7.0». При анализе вида распределения признаков с использованием критерия Шапиро-Уилкса оказалось, что оно отличается от нормального в большинстве случаев, вследствие чего данные представлялись в виде медианы и интерквартильного размаха с описанием значения 25-го и 75-го процентилей – Me (Q_1 ; Q_3). При сравнении групп применялся критерий Манна-Уитни (U-критерий) для двух независимых выборок и критерий Уилкоксона для двух зависимых. При сравнении трех и более независимых групп использовался критерий Крускала-Уоллиса с

последующим расчетом критерия Данна, а также критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони во избежание проблемы множественных сравнений. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$, за исключением случаев применения поправки Бонферрони, когда значимыми принимались различия при $p < 0,01$ (при сравнении 5 групп) либо $p < 0,0125$ (при сравнении 4 групп) [20].

Результаты и обсуждение

У здоровых людей исходный вегетативный тонус характеризовался преобладанием колебаний высокочастотного диапазона (HF), связанных с влиянием парасимпатических механизмов, которые в положении лежа в состоянии расслабленного бодрствования свободны от контроля центральных надсегментарных образований (табл. 2), что согласуется с литературными данными [21, 22].

При выполнении активной ортостатической пробы в контроле происходит учащение сердцебиения ($p < 0,0001$) и увеличивается мощность низкочастотного диапазона ($p < 0,01$), что соответствует данным многочисленных исследований [8, 10, 12, 15, 16]. Несмотря на некоторое увеличение мощности VLF-диапазона, достоверного роста данного показателя не происходит. Абсолютная мощность диапазона HF также не изменяется, однако нормализованная мощность высокочастотных колебаний уменьшается ($p < 0,001$), что отражено на рисунках 1 и 2 [15]. Также возрастает значение индекса вагосимпатического взаимодействия ($p < 0,0001$) и IC ($p < 0,0001$). Данные изменения свидетельствуют об увеличении активности вазодвигательного регуляторного центра при переходе в вертикальное положение [8, 10].

Суммарная мощность спектра и SDNN в данной группе при переходе в вертикальное положение статистически значимо не изменяются. Имеется высокая корреляция ($r = 0,999$) между данными показателями как в группе контроля, так и у пациентов с первичными цефалгиями [10, 15].

Таким образом, параметры вегетативного тонуса в положении лежа у пациентов с

Таблица 2

Параметры variability сердечного ритма у пациентов контрольной группы в состоянии покоя (1) и после выполнении активной ортостатической пробы (2)

	Контрольная группа	
	1	2
Me, чсс в мин	67,1 (62,6; 73,9)	74,5 (71,3; 81,3)****
SDNN, чсс в мин	3,5 (3,1; 5,0)	4,5 (3,5; 5,5)
TP, мс ²	1878,4 (1459,2; 3836,5)	3046,2 (1841,7; 4469,3)
VLF, мс ²	521,6 (333,2; 977,8)	720,0 (368,9; 1521,4)
LF, мс ²	277,3 (233,0; 502,7)	841,8 (374,1; 1190,8)**
HF, мс ²	1108,4 (742,2; 2281,1)	1272,3 (736,3; 1985,9)
LF nu, %	22,5 (17,6; 26,9)	38,3 (23,7; 53,0)****
HF nu, %	77,5 (73,1; 82,4)	61,7 (47,0; 76,3)****
LF/HF, у.е.	0,29 (0,21; 0,37)	0,62 (0,31; 1,13)****
IC, у.е.	0,78 (0,55; 0,99)	1,33 (0,69; 2,17)****

Примечание: достоверные различия показателей по сравнению с вегетативным тонусом: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$, **** - $p<0,0001$.

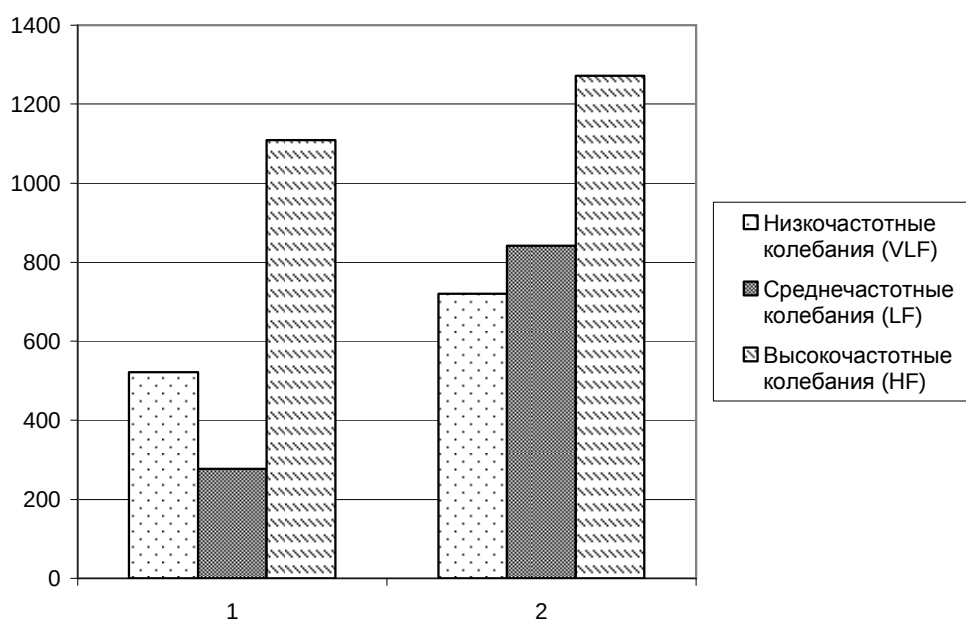


Рис. 1. Структура спектра мощности сердечного ритма у пациентов контрольной группы в положении лежа (1) и в положении сидя (2).

Примечание: приведены усредненные значения абсолютной мощности колебаний трех частотных диапазонов – VLF, LF, HF.

первичными цефалгиями не имеют отличий по сравнению с контролем. В то же время анализ вегетативного обеспечения деятельности (ортостатическая проба) демонстрирует различную степень изменений активности отделов вегетативной нервной системы (ВНС) у пациентов (табл. 3-6).

У пациентов с ГБН (ЭГБН и ХГБН) в ортостатической пробе наблюдаются достоверное ускорение чсс ($p<0,0001$), но, в срав-

нении с контролем, увеличивается SDNN ($p<0,01$), свидетельствующее о возрастании активности и парасимпатических механизмов [8, 10, 15], что также подтверждается ростом суммарной мощности спектра ($p<0,01$). Аналогичные контрольным рост мощности LF (ЭГБН - $p<0,0001$, ХГБН - $p<0,01$) и снижение нормализованной мощности HF ($p<0,0001$), сопровождаются достоверным увеличением абсолютной мощности VLF диа-

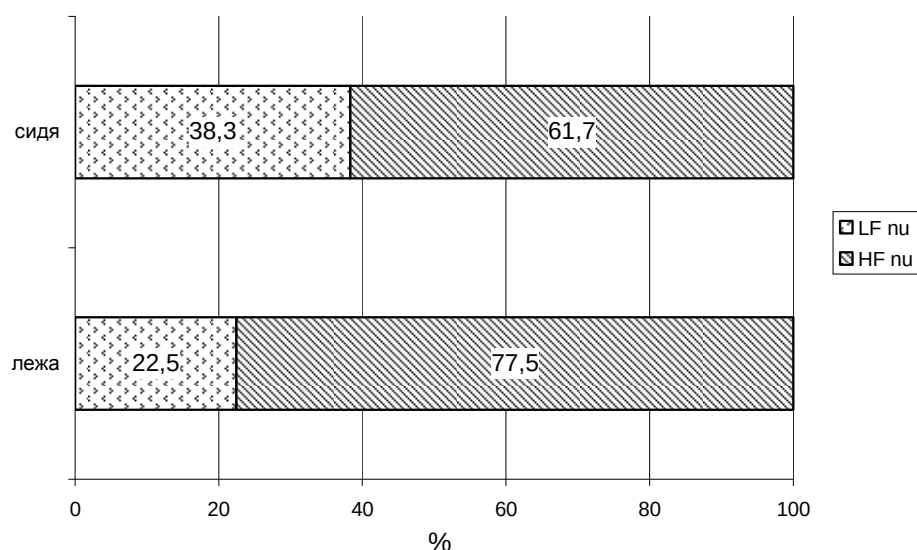


Рис. 2. Структура нормализованной мощности LF и HF диапазонов сердечного ритма у пациентов контрольной группы в положениях лежа и сидя.

Таблица 3

Параметры variability сердечного ритма у пациентов с ЭГБН в состоянии покоя (1) и после выполнении активной ортостатической пробы (2)

	ЭГБН	
	1	2
Me, чсс в мин	66,4 (61,6; 73,0)	74,8 (68,3; 81,4)****
SDNN, чсс в мин	4,0 (3,0; 5,5)	4,7 (3,5; 6,6)**
TP, мс ²	2350,4 (1404,4; 4545,6)	3270,9 (1763,3; 6423,9)**
VLF, мс ²	430,3 (361,0; 836,4)	893,6 (601,8; 1422,9)***
LF, мс ²	372,3 (207,3; 519,6)	759,4 (341,4; 1147,8)****
HF, мс ²	1150,5 (614,8; 3714,9)	1381,0 (721,3; 3704,8)
LF nu, %	23,6 (14,4; 31,3)	34,0 (23,2; 38,5)****
HF nu, %	76,4 (68,7; 85,6)	66,0 (61,5; 76,8)****
LF/HF, y.e.	0,31 (0,17; 0,46)	0,52 (0,30; 0,63)****
IC, y.e.	0,77 (0,32; 1,32)	1,21 (0,71; 1,96)*

Примечание: достоверные различия показателей по сравнению с вегетативным тонусом: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$, **** - $p < 0,0001$.

пазона (ЭГБН - $p < 0,001$, ХГБН - $p < 0,01$). Это означает, что регуляция ВРС в ортостатической пробе у таких пациентов осуществляется не только с помощью возрастания активности вазомоторного центра, но и при участии неспецифических механизмов путем активации симпатического звена [8, 10, 21].

До лечения у пациентов, страдающих мигренью и СГБ, нарушения вегетативной регуляции были более выражены, чем у па-

циентов с ХГБН. У пациентов, страдающих мигренью, при переходе в положение «сидя» увеличивается чсс ($p < 0,001$). При этом на фоне неизменной суммарной мощности спектра (и прямо коррелирующим с ней SDNN) растет мощность VLF-диапазона ($p < 0,05$) и абсолютная мощность LF-диапазона ($p < 0,01$), однако нормализованные значения, и мощность HF достоверно не изменяются, так же, как и индексы LF/HF и IC. Такие данные могут свиде-

Таблица 4

**Параметры вариабельности сердечного ритма у пациентов с ХГБН
в состоянии покоя (1) и после выполнении активной ортостатической пробы (2)
до и после курса гипобаротерапии**

	Показатели до лечения		Показатели после лечения	
	1	2	1	2
Me, чсс в мин	67,7 (64,6; 71,9)	75,8 (70,9; 80,5)****	66,1 (64,4; 73,8)	73,4 (71,2; 80,7)****
SDNN, чсс в мин	3,9 (2,9; 4,4)	4,3 (3,4; 5,1)**	3,6 (3,0; 4,1)	3,6 (2,7; 4,2)
TP, мс ²	2236,1 (1252,1; 2877,1)	2877,1 (1780,8; 3952,2)**	1971,3 (1342,2; 2450,1)	1942,1 (1136,9; 2598,5)
VLF, мс ²	450,8 (307,0; 936,0)	924,0 (600,8; 1448,7)**	417,5 (209,5; 769,9)	695,3 (406,9; 975,7)
LF, мс ²	284,2 (148,4; 552,3)	506,0 (367,1; 887,4)**	271,0 (180,8; 466,5)	502,1 (267,9; 680,5)*
HF, мс ²	1090,2 (667,1; 1736,7)	921,1 (552,3; 1517,0)	1045,1 (456,7; 1409,3)	579,9 (374,5; 925,7)
LF nu, %	0,20 (0,17; 0,32)	0,37 (0,26; 0,51)****	0,29 (0,13; 0,36)	0,42 (0,31; 0,53)**
HF nu, %	0,80 (0,68; 0,83)	0,63 (0,49; 0,74)****	0,71 (0,64; 0,87)	0,58 (0,47; 0,69)**
LF/HF, у.е.	0,26 (0,20; 0,48)	0,59 (0,36; 1,03)****	0,41 (0,14; 0,55)	0,74 (0,45; 1,11)*
IC, у.е.	0,97 (0,55; 1,36)	1,46 (0,94; 3,02)**	0,89 (0,50; 1,71)	1,58 (1,11; 3,20)

Примечание: достоверные различия показателей по сравнению с вегетативным тонусом: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$, **** - $p < 0,0001$.

Таблица 5

**Параметры вариабельности сердечного ритма у пациентов с мигренью
в состоянии покоя (1) и после выполнении активной ортостатической пробы (2)
до и после курса гипобаротерапии**

	Показатели до лечения		Показатели после лечения	
	1	2	1	2
Me, чсс в мин	67,7 (64,0; 73,0)	77,4 (70,5; 84,5)****	62,6 (61,5; 73,1)	74,7 (68,1; 85,7)**
SDNN, чсс в мин	3,8 (2,9; 4,9)	4,3 (3,7; 4,9)	3,7 (2,7; 5,1)	5,0 (3,7; 6,2)*
TP, мс ²	2132,7 (1256,7; 3629,5)	2756,5 (1951,5; 3632,8)	2093,1 (1115,4; 3861,0)	3724,7 (2101,7; 5688,2)
VLF, мс ²	450,1 (207,1; 999,5)	834,6 (393,5; 1183,1)*	545,3 (211,5; 742,1)	576,1 (408,1; 1113,4)
LF, мс ²	324,8 (245,6; 436,4)	531,8 (364,3; 742,6)**	369,7 (202,3; 771,1)	803,8 (364,1; 1074,9)
HF, мс ²	835,8 (584,3; 1827,1)	1031,8 (639,7; 1867,4)	1533,4 (469,8; 2677,7)	1144,3 (767,3; 3768,6)
LF nu, %	0,26 (0,11; 0,36)	0,30 (0,19; 0,42)	0,27 (0,11; 0,38)	0,35 (0,18; 0,61)
HF nu, %	0,74 (0,64; 0,89)	0,70 (0,58; 0,81)	0,73 (0,62; 0,89)	0,65 (0,39; 0,82)
LF/HF, у.е.	0,36 (0,13; 0,55)	0,43 (0,23; 0,74)	0,38 (0,13; 0,61)	0,53 (0,22; 1,53)
IC, у.е.	0,88 (0,34; 1,48)	1,23 (0,66; 1,83)	0,72 (0,31; 1,71)	0,99 (0,47; 2,61)

Примечание: достоверные различия показателей по сравнению с вегетативным тонусом: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$, **** - $p < 0,0001$.

Таблица 6

**Параметры вариабельности сердечного ритма у пациентов с СГБ
в состоянии покоя (1) и после выполнении активной ортостатической пробы (2)
до и после курса гипобаротерапии**

	Показатели до лечения		Показатели после лечения	
	1	2	1	2
Me, чсс в мин	65,1 (62,3; 72,5)	72,2 (67,7; 78,3)***	74,9 (66,7; 79,0)	78,0 (69,9; 84,5)*
SDNN, чсс в мин	3,9 (2,8; 4,6)	4,3 (3,9; 5,7)**	3,5 (2,8; 5,4)	3,3 (2,9; 4,7)
TP, мс ²	2284,9 (1159,7; 3215,1)	2826,2 (2325,1; 4789,1)**	1808,0 (1190,5; 4342,5)	1657,7 (1214,8; 3380,4)
VLF, мс ²	371,8 (267,7; 1136,7)	865,2 (555,7; 1513,7)*	591,3 (385,7; 1288,4)	335,7 (158,7; 1597,0)
LF, мс ²	403,4 (270,4; 522,8)	623,7 (528,8; 1125,8)***	287,8 (133,4; 758,7)	503,6 (287,5; 657,5)
HF, мс ²	831,3 (567,1; 1963,4)	1245,5 (826,3; 2041,3)	811,8 (666,0; 1746,4)	836,6 (423,7; 1834,8)
LF nu, %	0,28 (0,16; 0,35)	0,37 (0,23; 0,47)*	0,27 (0,11; 0,38)	0,36 (0,19; 0,54)
HF nu, %	0,72 (0,65; 0,84)	0,63 (0,53; 0,77)*	0,73 (0,62; 0,89)	0,64 (0,46; 0,81)
LF/HF, у.е.	0,38 (0,19; 0,53)	0,59 (0,29; 0,90)**	0,37 (0,13; 0,61)	0,56 (0,24; 1,19)
IC, у.е.	1,15 (0,53; 1,31)	1,34 (0,70; 2,10)	0,79 (0,52; 1,78)	1,10 (0,47; 1,98)

тельствовать об увеличении веса церебральных эрготропных влияний на нижележащие уровни управления, недостаточной активации вазомоторного регуляторного центра и о недостаточном снижении активности парасимпатических механизмов при вегетативном обеспечении деятельности в процессе ортостатической пробы [8, 10, 12, 21].

В группе пациентов с СГБ параметры вегетативной регуляции имеют большое сходство с таковыми у пациентов с ГБН (SDNN, TP, VLF, абсолютные и нормализованные мощности LF и HF, а соответственно и индекс LF/HF), однако отсутствие динамики IC при проведении ортостатической пробы характерно также для пациентов, страдающих мигренью. Таким образом, в данной группе в ортостатической пробе происходит активация влияния высших вегетативных центров на сердечно-сосудистый подкорковый центр, рост как вагусных, так и симпатических влияний [8, 10, 12].

Такие разнонаправленные изменения ВРС могут говорить в пользу напряженности

вегетативных механизмов регуляции, в неодинаковой степени выраженной у пациентов с первичными цефалгиями разных групп, возможно, отражающих состояние хронической дезадаптации.

После курса ГБТ в ортостатической пробе у пациентов с ХГБН показатели ВРС нормализовались, за исключением IC, улучшение которого не достигло уровня статистической значимости. Положительная динамика параметров вегетативной регуляции коррелирует с субъективными ощущениями у пациентов с ХГБН, выражающимися в снижении частоты и интенсивности эпизодов головной боли [23]. Такой эффект ГБТ вполне объясним с позиции влияния процедур на состояние вегетативной сферы, в том числе и у пациентов с психосоматической патологией [13, 19, 24-27].

При имеющихся клинических улучшениях у пациентов с мигренью и с СГБ [23], изменения показателей ВРС у них не столь однозначны. Так, при мигрени динамика VLF нормализовалась, однако появились не харак-

терные ранее рост SDNN и отсутствие роста абсолютной мощности в LF-диапазоне. Остальные параметры остались на прежнем уровне. В подгруппе с СГБ наблюдалась оптимизация динамики SDNN, TP и VLF без адекватного прироста мощности LF-диапазона, нормализованной мощности HF и LF/HF. Таким образом, под влиянием гипобаротерапии у пациентов с мигренью и с СГБ при ортостатических нагрузках уменьшилось влияние высших вегетативных центров на сердечно-сосудистый подкорковый центр, но сохранилось напряжение в обеспечении динамического равновесия в симпато-парасимпатическом взаимодействии.

Заключение

1. У пациентов с первичными цефалгиями по данным анализа ВРС показатели вегетативного тонуса находятся в диапазоне нормальных значений, отсутствуют различия как с контролем, так и между пациентами с различными типами головных болей. В то же время анализ вегетативного обеспечения деятельности в ортостатической пробе у пациентов с цефалгиями обнаруживаются гетерогенные признаки напряженности регуляторных систем, что также может свидетельствовать о хронически протекающих процессах дезадаптации.

2. Наиболее выраженный положительный эффект курс ГБТ оказывает на ВРС у пациентов с ХГБН, что коррелирует со снижением частоты и интенсивности приступов цефалгии в данной группе.

3. До лечения у пациентов, страдающих мигренью и СГБ, нарушения вегетативной регуляции были более выражены, чем у пациентов с ХГБН, что, возможно, определяется особенностями механизмов формирования данных форм цефалгий. После курса ГБТ у пациентов с мигренью и с СГБ наблюдается улучшение самочувствия, однако изменения параметров ВРС носят разнонаправленный характер с признаками сохранения дисбаланса во взаимодействии отделов ВНС.

4. Изучение ВРС у пациентов с первичными цефалгиями может быть средством

объективной количественной оценки нарушений систем вегетативной регуляции и адаптационных механизмов. Метод может быть применен для оценки эффективности лечебных и профилактических мероприятий у данной категории пациентов.

Литература

1. Качество жизни больных с различными головными болями / В.А. Воеводин [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2004. - № 12. – С. 39-41.
2. Jensen, R.M. Epidemiology and comorbidity of headaches / R.M. Jensen, L.J. Stovner // Lancet Neurol. – 2008. - №7. - P. 354-361.
3. Lifting the burden: the global campaign against headache / T.J. Steiner [et al.] // The Lancet Neurology. – 2004. – Vol. 3. – P. 204-205.
4. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide / L.J. Stovner [et al.] // Cephalalgia. – 2007. – Vol.27. – P.193–210.
5. Баевский, Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р.М. Баевский, А.П. Берсенева. – М.: Медицина, 1997. – 236 с.
6. Баевский, Р.М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов // Ультразвуковая функциональная диагностика. – 2001. - №3. – С.108–127.
7. Севрюкова, Г.А. Анализ вариабельности сердечного ритма при моделировании стрессогенных факторов учебной деятельности студентов / А.Г. Севрюкова // Вариабельность сердечного ритма: Теоретические аспекты и практическое применение. Тез. докл. IV всерос. симп., Ижевск, 19-21 нояб. 2008 г. / Отв. ред. Н.И. Шлык, Р.М. Баевский. – Ижевск, 2008. – С.277-280.
8. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) / Р.М. Баевский [и др.] // Вестник аритмологии. – 2001. – №24. – С.65-87.
9. Бань, А.С. Вегетативный показатель для оценки вариабельности ритма сердца спортсменов / А.С. Бань, Г.М. Загородный // Медицинский журнал [Электронный ресурс]. - 2010. - №4. – Режим доступа: http://www.bsmu.by/index.php?option=com_content&view=article&id=4324:2011-01-11-08-42-45&catid=244:12011&Itemid=52. – Дата доступа: 11.12.2011.
10. Михайлов, В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода / В.М. Михайлов. – Иваново, 2002. – 290 с.
11. Рябыкина, Г.В. Вариабельность ритма сердца / Г.В. Рябыкина, А.В. Соболев. – М.: Оверлей, 2001. – 200 с.
12. Снежицкий, В.А. Методологические аспекты анали-

- за вариабельности сердечного ритма в клинической практике / В.А. Снежицкий // Медицинские новости. — 2004. — №9. — С. 37-43.
13. Садоха, К.А. Методы адаптации головного мозга у больных мигренью в межприступном периоде / К. А. Садоха // Медицинская панорама. - 2003. - N 10. - С. 64-65.
14. The International Classification Of Headache Disorders, 2nd Edition // Cephalalgia. — 2004. — Vol.24. — Suppl. 1.
15. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability, standards of measurements, physiological interpretation and clinical use // Circulation. — 1996. — Vol. 93. — P. 1043-1065.
16. Соболев, А.В. Проблемы количественной оценки вариабельности ритма сердца при холтеровском мониторингировании / А.В. Соболев // Вестник аритмологии. — 2002. - №26. — С.17-21.
17. Malik, M. Components of heart rate variability. What they really mean and what we really measure / M. Malik, A.J. Camm // Am. J. Cardiol. - 1993. — Vol.72. - P.821-822.
18. Применение метода прерывистой барокамерной гипоксии для коррекции нарушений транспорта липидов: инструкция на метод / А.Г. Николаева [и др.]. — Минск, 2006. — 8с.
19. Метод лечения больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца с использованием адаптации к периодической гипобарической гипоксии: инструкция по применению / М.С. Пристром [и др.]. — Минск, 2007. — 12 с.
20. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
21. Алексеенко, Ю.В. Легкая черепно-мозговая травма / Ю.В. Алексеенко. — Издательство ВГМУ, 2001. — 155 с.
22. Данилова, Н.Н. Психофизиологическая диагностика функциональных состояний: Учеб.пособие. — М.: Изд-во МГУ, 1992. — 192 с.
23. Шарякова, Ю.В. Эффективность гипобарической гипокситерапии при лечении больных с первичными головными болями / Ю.В. Шарякова // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: материалы 63 итоговой научно-практич. конференц. студ. и молод. уч-х, Витебск, 21–22 апр. 2011 г. / Вит. гос. ун-т; редкол.: С.А. Сушков [и др.]. — Витебск, 2011. — С.230–231.
24. Петуров, И.А. Динамика психологических показателей пациентов с соматоформными расстройствами в процессе лечения методом адаптации к периодическому действию гипобарической гипоксии / И.А. Петуров, В.А. Буйков // Вестн. клинической психологии. - 2003. - Т.1, №2. - С.210-214.
25. Белявский, Н.Н. Использование интервальной нормобарической гипокситерапии для лечения и профилактики транзиторных церебральных ишемических атак / Н.Н. Белявский, В.И. Кузнецов, С.А. Лихачев // Медицинские новости. - 2002. - № 6. - С. 54-57.
26. Использование интервальной нормобарической гипокситерапии для лечения и профилактики мигрени / С.А. Лихачев [и др.] // Неврология и нейрохирургия в Беларуси: научно-практический журнал. - 2010. - № 3. - С. 13-18.
27. Меерсон, Ф.З. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике / Ф.З. Меерсон, В.П. Твердохлиб, В.М. Боев. - Москва: Наука, 1989. — 70 с.

Поступила 14.11.2011 г.
Принята в печать 02.03.2012 г.

© ШАРЯКОВА Ю.В., 2012

ВЛИЯНИЕ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ЦЕФАЛГИЙ И СОСТОЯНИЕ ПСИХОВЕГЕТАТИВНОЙ СФЕРЫ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

ШАРЯКОВА Ю.В.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра неврологии и нейрохирургии*

Резюме. Для изучения клинических проявлений и психовегетативных особенностей у пациентов молодого возраста с первичными цефалгиями были обследованы 124 пациента в возрасте 18-30 лет с мигренью, головной болью напряжения и их сочетанием. Выявлено, что гипобарическая гипокситерапия является методом, способствующим достоверному снижению частоты приступов цефалгии и выраженности болевого синдрома во всех группах пациентов, однако наиболее эффективна у пациентов с ХГБН и с мигренью. Гипобарическая гипокситерапия также способствует нормализации исходно повышенных показателей реактивной и личностной тревожности и уровня депрессии у пациентов с первичными цефалгиями, хотя этот регресс достигает статистической значимости только у пациентов с ХГБН. Интегральные показатели выраженности синдрома вегетативной дисфункции до проведения лечения также превышали контрольные значения во всех группах пациентов с первичными головными болями. После курса гипобаротерапии выраженность СВД достоверно уменьшилась во всех группах пациентов, тем не менее, у имеющих ГБН в сочетании с мигренью все же не достигла уровня контрольных значений.

Ключевые слова: *первичные цефалгии, гипобарическая гипокситерапия, пациенты молодого возраста, мигрень, головная боль напряжения.*

Abstract. In order to study clinical manifestations and psychoautonomic features in young patients with primary cephalalgias 124 patients aged 18-30 years suffering from migraine, tension-type headache (TTH), or their combination were examined. Hypobaric hypoxotherapy was found to lead to a significant reduction of cephalalgia attacks frequency and the severity of pain syndrome in all groups of patients, however, it is most effective in patients with migraine and chronic TTH. Hypobaric hypoxotherapy also contributes to normalization of initially high indices of reactive and personal anxiety and depression level in patients with primary cephalalgias, although this regress reaches statistical significance only in patients with chronic TTH. Integral indices of the degree of autonomic dysfunction syndrome prior to treatment were also higher than the control values in all groups of patients with primary headaches. After the course of hypobarotherapy autonomic dysfunction severity decreased significantly in all groups of patients, however, in those who had tension-type headache combined with migraine it still didn't reach the level of the control values.

Головная боль напряжения и мигрень – самые распространенные первичные цефалгии во всех популяциях [1-5]. Они

часто встречаются и среди пациентов молодого возраста, старших школьников и студентов [6-10]. Приступы головной боли (ГБ) снижают работоспособность, ухудшают успеваемость и социальную адаптацию, поэтому такие патологические состояния повсеместно относят к разряду важных общемедицинских, социальных и экономически значимых про-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра неврологии и нейрохирургии. Тел. раб.: +375 (212) 22-39-95, тел. моб.: +375 (29) 335-15-08 – Шарякова Ю.В.

блем. В то же время немногочисленные исследования, посвященные клиническим и психофизиологическим особенностям первичных цефалгий у пациентов молодого возраста, достаточно противоречивы [11, 12]. Информационные и психологические перегрузки приводят к рассогласованию в работе ноцицептивно-антиноцицептивной систем, психофизиологической дезадаптации и способствуют возникновению первичных ГБ, их усугублению и хронизации [13]. Нарушение вегетативной регуляции среди лиц молодого возраста достигает 80%, имеет связь с контролем болевых ощущений и имеется при всех видах ГБ, однако ее клинко-диагностическое значение и параметры существенно варьируют [12, 14].

Гипобарическая гипокситерапия – современный метод немедикаментозной коррекции нарушений адаптации, хорошо зарекомендовавший себя, благодаря хорошей переносимости, минимуму побочных эффектов и устойчивому положительному результату [15-21]. Несмотря на то, что метод уже нашел свое применение для лечения мигрени [17], сведений о применении и эффективности его при других формах цефалгий в настоящее время недостаточно.

Целью нашего исследования явилось изучение структуры, а также динамики клинических проявлений первичных цефалгий и сопутствующих психовегетативных нарушений у пациентов молодого возраста, студентов медицинского университета на фоне применения гипобарической гипокситерапии.

Методы

Было обследовано 124 пациента, страдающих мигренью и головной болью напря-

жения (ГБН). Возрастной и половой состав пациентов представлен в таблице 1. Диагноз устанавливался с учетом критериев Международного Общества по изучению головной боли [22].

Все пациенты были разделены на 4 группы. В 1-ю группу вошли пациенты с частой эпизодической головной болью напряжения (ЭГБН) – 36 человек (29,0%); во 2-ю – с хронической головной болью напряжения (ХГБН) – 38 человек (30,7%); в 3-ю – с мигренью – 28 человек (22,6%) и в 4-ю – с сочетанием ГБН и мигрени независимо от формы (сочетанная ГБ, или далее СГБ) – 22 человека (17,7%). Контролем служили 28 человек, не страдающих ГБ, сопоставимые по полу и возрасту с пациентами основной группы ($p > 0,05$).

Помимо установления формы первичной цефалгии по специально разработанной схеме-опроснику проводилось определение частоты приступов, выраженности болевого синдрома (по визуально-аналоговой шкале – ВАШ), а также ряд других клинических особенностей цефалгических расстройств. Кроме того, определялись уровни депрессии по шкале Бека и тревожности по шкале Спилбергера-Ханина, наличие и выраженность признаков синдрома вегетативной дисфункции (СВД) по шкалам оценки объективных и субъективных критериев А.М. Вейна [23]. Оценку психовегетативных параметров проводили при первичном осмотре, а также через один месяц после проведения курса гипобарической гипокситерапии [15,16]. Курс гипобаротерапии, состоящий из 20 процедур продолжительностью 60 минут «на рабочей высоте», был проведен 44 пациентам (11 – с мигренью, 22 – с ХГБН и 11 – с СГБ).

Таблица 1

Распределение пациентов с цефалгиями по возрасту и полу

Пол		Возраст (в годах)		
женский	мужской	<20	20-25	>25
113 (91,1%)	11 (8,9%)	19 (15,3%)	97 (78,2%)	8 (6,5%)

Статистический анализ проводился с помощью программы «STATISTICA 7.0». Анализ вида распределения признаков проводился с использованием критерия Шапиро-Уилкса, сравнение двух выборок – критерия Манна-Уитни и критерия Уилкоксона (для независимых и зависимых выборок соответственно), сравнение трех и более независимых групп – критерия Крускала-Уоллиса с последующим расчетом критерия Данна (или критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони). Данные представлялись в виде медианы и интерквартильного размаха с описанием значения 25-го и 75-го процентилей – Me (Q_1 ; Q_3). Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$, за исключением случаев применения поправки Бонферрони, когда значимыми принимались различия при $p < 0,01$ или $p < 0,0125$.

Результаты и обсуждение

У пациентов молодого возраста с ГБН наиболее часто встречалась форма с дисфункцией перикраниальных мышц, а у пациентов с мигренью – форма с частыми приступами (табл. 2, 3). ГБН без дисфункции перикраниальных мышц, а также мигрень с редкими приступами и хроническая мигрень встречаются несколько реже.

В целом, частота и выраженность приступов ГБ у пациентов с первичными цефалгиями совпадала с литературными данными [24, 25]. Однако при анализе интенсивности ГБ у пациентов молодого возраста по ВАШ (табл. 4) было установлено, что приступы ГБ при мигрени были субъективно тяжелее, чем при ГБН. В то же время их интенсивность при изолированной мигрени не отличалась от таковой при сочетании мигрени с ГБН ($p > 0,05$). Выраженность приступов при ХГБН также не зависела от наличия сопутствующих приступов мигрени ($p > 0,05$). В то же время эпизоды цефалгии у пациентов с ЭГБН переносятся более тяжело, чем при СГБ ($p = 0,00026$). У пациентов с СГБ наблюдается корреляция между выраженностью двух типов цефалгии ($r = 0,43$; $p < 0,05$).

Более чем у 85% пациентов развитие любого варианта ГБ существенно ухудшает умственную работоспособность и, учитывая специфику контингента обследуемых, негативно влияет на успеваемость в вузе, причем наиболее серьезно при приступах мигрени в группе с СГБ (95,5%).

После проведенного лечения выраженность ГБ у пациентов с ХГБН и с мигренью достоверно уменьшилась, однако в группе пациентов с СГБ на фоне снижения интенсив-

Таблица 2

Структура различных форм ГБН у лиц молодого возраста

Группа пациентов	N	ГБН с дисфункцией перикраниальных мышц	ГБН без дисфункции перикраниальных мышц
Пациенты с ЭГБН	36	23 (63,9%)	13 (36,1%)
Пациенты с ХГБН	38	23 (60,5%)	15 (39,5%)
Пациенты с СГБ	22	15 (68,2%)	7 (31,8%)

Таблица 3

Структура различных форм мигрени у лиц молодого возраста

Группа пациентов	N	Мигрень с редкими приступами	Мигрень с частыми приступами	Хроническая мигрень
Пациенты с мигренью	28	4 (14,3%)	22 (78,6%)	2 (7,1%)
Пациенты с СГБ	22	5 (22,7%)	17 (77,3%)	-

Таблица 4

Выраженность цефалгии по ВАШ до (1) и после (2) курса гипобаротерапии (Me (Q₁;Q₃))

		Пациенты с ЭГБН	Пациенты с ХГБН	Пациенты с мигренью	Пациенты с СГБ	
					ЭГБН	ХГБН
Выраженность ГБН	1	5,6 (4,85; 6,3) ⁴	5,4 (4,1; 6,0)	-	3,15 (2,6; 4,3) ¹	4,7 (2,2; 5,2)
	2	-	3,0 (1,95; 4,15)	-	2,2 (1,4; 2,95)	1,5 (1,3; 2,4)
	p*	-	p=0,00095	-	p>0,05	p>0,05
Выраженность мигрени	1	-	-	6,4 (5,5; 7,9)	7,45(6,5; 8,2)	
	2	-	-	2,85 (1,7; 3,3) ⁴	5,35 (4,95; 7,55) ³	
	p*	-	-	p=0,0077	p=0,012	

Примечание: p* - уровень достоверности различий в группе до и после лечения; ¹ – статистически значимые различия с группой ЭГБН; ² - статистически значимые различия с группой ХГБН; ³ - статистически значимые различия с группой мигрени; ⁴ - статистически значимые различия с группой СГБ.

Таблица 5

Частота приступов ГБ в месяц до (1) и после (2) курса гипобаротерапии (Me (Q₁;Q₃))

		Пациенты с ЭГБН	Пациенты с ХГБН	Пациенты с мигренью	Пациенты с СГБ	
					ЭГБН	ХГБН
ГБН	1	7,5 (5,5; 11,0) ⁴	16,5 (16,0; 20,0) ⁴	-	4,5 (2,0; 5,0) ¹	22,5 (18,0; 27,5) ²
	2	-	2,0 (1,0; 4,5)	-	2,5 (0; 4,0)	1,0 (0; 4,5)
	p*	-	p=0,00004	-	p>0,05	p=0,043
Мигрень	1	-	-	4,0 (2,4; 8,0)	3,0 (1,5; 5,0)	
	2	-	-	2,0 (1,0; 4,0)	0,86 (0; 1,3)	
	p*	-	-	p=0,0076	p=0,022	

Примечание: p* - уровень достоверности различий в группе до и после лечения; ¹ – статистически значимые различия с группой ЭГБН; ² - статистически значимые различия с группой ХГБН; ³ - статистически значимые различия с группой мигрени; ⁴ - статистически значимые различия с группой СГБ.

ности приступов мигрени тяжесть эпизодов ГБН осталась прежней. Субъективное восприятие приступов ГБ у пациентов с ХГБН в подгруппах существенно не отличалось. При изолированной мигрени приступы после лечения стали слабее по сравнению со случаями сочетания с ГБН (p=0,00018). Перестала проследиваться выявленная до лечения корреляция между интенсивностью различных типов цефалгии у пациентов с СГБ (p>0,05).

В таблице 5 представлена частота приступов ГБ у пациентов молодого возраста в течение месяца. Выявлено, что количество мигренозных приступов не зависит от нали-

чия сопутствующей ГБН (p=0,13). Однако в группе с СГБ приступы ЭГБН возникают реже (p=0,00016), а ХГБН – чаще (p=0,049), чем у пациентов с аналогичной формой ГБН без сопутствующей мигрени.

После проведенного лечения частота всех видов приступов, кроме ЭГБН у пациентов с СГБ, достоверно снизилась (p<0,05). Различий между частотой приступов изолированных и сочетанных форм цефалгий не выявлено (p>0,05).

Уровень депрессии (УД), реактивной и личностной тревожности (РТ и ЛТ соответственно) у обследованных пациентов пред-

Таблица 6

Уровни депрессии, реактивной и личностной тревожности у пациентов с первичными цефалгиями до (1) и после (2) курса гипобаротерапии (Me (Q₁;Q₃))

		Контроль	ЭГБН	ХГБН	М	СГБ
УД	1	3,0 (1,5; 5,5)	11,0 (6,0; 15,0) ^{к****}	11,5 (8,0; 15,0) ^{к****}	8,0 (5,0; 12,5) ^{к*}	9,0 (5,0; 13,0) ^{к*}
	2	-	-	2,5 (1,0; 7,0)	4,0 (1,0; 8,0)	1,0 (0,0; 12,0)
	p*	-	-	p=0,00022	p>0,05	p>0,05
РТ	1	30,0 (27,5; 36,0)	39,0 (34,5; 46,5) ^{к*}	42,5 (33,0; 49,0) ^{к**}	35,5 (28,5; 44,0)	34,0 (30,0; 41,0)
	2	-	-	31,0 (26,0; 41,0)	33,0 (28,0; 39,0)	27,0 (24,0; 35,0)
	p*	-	-	p=0,0024	p>0,05	p>0,05
ЛТ	1	38,5 (35,0; 43,5)	50,0 (42,5; 55,0) ^{к**}	48,5 (43,0; 56,0) ^{к***}	48,5 (39,5; 52,5) ^к	42,0 (40,0; 51,0)
	2	-	-	41,0 (36,0; 50,0)	42,0 (39,0; 48,0)	37,0 (28,0; 45,0)
	p*	-	-	p=0,00025	p>0,05	p>0,05

Примечание: p* - уровень достоверности различий в группе до и после лечения; ^к - статистически значимые различия с контролем (p<0,05), ^{к*} - p<0,01, ^{к**} - p<0,001, ^{к***} - p<0,0001, ^{к****} - p<0,00001.

ставлен в таблице 6. Студенты группы контроля имели низкий УД, низкие показатели РТ и умеренный уровень ЛТ. В то же время у пациентов с ГБН исходно были выявлены легкие депрессивные нарушения. У пациентов с мигренью и с СГБ УД достоверно превосходил контрольный, однако не превышал показатели нормы (до 9 баллов включительно). РТ во всех подгруппах пациентов с головными болями достигала среднего уровня, а ЛТ – высокого, за исключением пациентов с СГБ, где уровень ЛТ был средним. При этом от контрольных значений статистически значимо РТ отличалась в группе с ЭГБН и с ХГБН, а ЛТ – с ЭГБН, ХГБН и мигренью. После проведенного лечения у пациентов с первичными цефалгиями депрессивные нарушения достоверно не выявляются. Уровни РТ и ЛТ снизились. Так, РТ достигает у пациентов с ХГБН и с мигренью среднего уровня, а у пациентов с СГБ – низкого, параметры ЛТ достигают среднего уровня во всех подгруппах пациентов.

Таким образом, до лечения в исследуемых группах пациентов уровни депрессии, РТ и ЛТ статистически значимо превышали таковые в контрольной группе. После курса лечения эти различия нивелировались. Однако при анализе динамики данных показателей внутри каждой подгруппы в процессе лечения выявлено, что достоверно они улучшились только в группе пациентов с ХГБН (p<0,01). У пациентов с мигренью и с СГБ, несмотря на положительную динамику, улучшение статистически неубедительно.

Признаки СВД были выявлены во всех подгруппах пациентов с первичными цефалгиями со значительным превышением контрольных показателей (табл. 7). Подтверждена прямая корреляция (r=0,82) между выраженностью СВД по шкале субъективных и объективных критериев [23]. После проведенного лечения выраженность СВД внутри каждой группы по обоим шкалам достоверно уменьшилась, однако показатели не нормализовались. При этом статистически значимые раз-

Таблица 7

Выраженность СВД у пациентов с первичными ГБ до (1) и после (2) курса гипобаротерапии (Ме (Q₁;Q₃))

		Контроль	ЭГБН	ХГБН	М	СГБ
СВД, баллов по субъективной шкале	1	13,5 (7,5; 18,0)	40,0 (30,5; 52,5) к****	40,0 (31,0; 46,0) к****	35,0 (24,0; 48,0) к***	37,5 (30,0; 48,0) к****
	2	-	-	22,0 (15,0; 27,0)	19,0 (15,0; 24,0)	28,0 (19,0; 39,0) к*
	p*	-	-	p=0,000075	p=0,0125	p=0,038
СВД, баллов по объективной шкале	1	19,0 (11,5; 25,5)	38,0 (31,0; 48,0) к****	38,5 (30,0; 43,0) к****	39,5 (34,0; 45,0) к****	44,0 (38,0; 50,0) к****
	2	-	-	20,5 (15,0; 26,0) ⁴	23,0 (21,0; 37,0)	36,0 (23,0; 46,0) к*, 2
	p*	-	-	p=0,00013	p=0,0051	p=0,016

Примечание: p* - уровень достоверности различий в группе до и после лечения; к - статистически значимые различия с контролем (p<0,05), к* - p<0,01, к*** - p<0,0001, к**** - p<0,00001; ² – статистически значимые различия с группой ЭГБН (p<0,05); ⁴ – статистически значимые различия с группой СГБ (p<0,05).

личия с контролем продолжали определяться только в подгруппе с СГБ (по обоим шкалам). Кроме того, у пациентов с СГБ выраженность СВД по объективным шкалам оказалась выше, чем у пациентов с ХГБН. Полученные данные свидетельствуют о системной психофизиологической дезадаптации, лежащей в основе механизмов формирования различных форм первичных ГБ у лиц молодого возраста.

Таким образом, проведенное лечение способствовало уменьшению выраженности СВД наиболее эффективно в группах с ХГБН и с мигренью. Менее результативным применением гипокситерапии оказалось в группе пациентов с СГБ, что, вероятно, свидетельствует о более сложных и устойчивых механизмах психовегетативной дезадаптации у таких пациентов.

Заключение

1. Проведение курса гипобарической гипокситерапии достоверно уменьшает интенсивность и сокращает частоту цефалгических приступов, причем наиболее эффективно у пациентов с ХГБН и мигренью. Положительный, но менее выраженный эффект наблюдается у пациентов с СГБ: у них при значитель-

ном урежении приступов происходит лишь умеренное уменьшение их интенсивности.

2. Уровни депрессии, реактивной и личностной тревожности у пациентов молодого возраста с первичными цефалгиями, независимо от формы цефалгии, достоверно превышают таковые в группе контроля. После курса гипобаротерапии эти различия нивелируются. В процессе лечения наиболее существенная и достоверная положительная динамика этих параметров отмечается у пациентов с ХГБН. У пациентов с мигренью и с СГБ, несмотря на некоторое улучшение, изменения статистически недостоверны.

3. У всех пациентов с первичными цефалгиями интегральные показатели выраженности СВД значительно превышали уровни нормальных значений. После курса гипобаротерапии выраженность СВД по объективным и субъективным шкалам достоверно уменьшилась во всех группах пациентов, тем не менее, у имеющих СГБ все же не достигала уровня контрольных значений.

Литература

1. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide / L.J.

- Stovner [et al.] // Cephalalgia. – 2007. – Vol.27. – P.193–210.
2. Jensen, R.M. Epidemiology and comorbidity of headaches / R.M. Jensen, L.J. Stovner // Lancet Neurol. – 2008. – №7. – P. 354–361.
3. Stovner, L.J. Impact of headache in Europe: a review for the Eurolight project / L.J. Stovner, C. Andri e // J Headache Pain. – 2008. – №9(3). – P.139–146.
4. Migraine and tension-type headache in Croatia: a population-based survey of precipitating factors / R. Zivadinov [et al.] // Cephalalgia. – 2003. – Vol.23. – P. 336–343.
5. Gesztelyi, G. Primary headaches in an outpatient neurology headache clinic in East Hungary / G. Gesztelyi, D. Bereczki // European Journal of Neurology. – 2004. – №11. – P.389–395.
6. Рачин, А.П. Эпидемиология хронической ежедневной головной боли у детей и подростков / А.П. Рачин, Я.Б. Юдельсон, А.В. Сергеев // Журнал «Боль». – 2004. – №2(3). – С. 27–30.
7. An epidemiological study of headaches among medical students in Athens / D.D. Mitsikostas [et al.] // Headache. – 1996. – №36(9). – P.561–564.
8. Kaynak Key, F.N. Epidemiological and clinical characteristics with psychosocial aspects of tension-type headache in Turkish college students / F.N. Kaynak Key, S. Donmez, U. Tuzun // Cephalalgia. – 2004. – Vol.24. – P.669–674.
9. The prevalence of migraine and tension-type headaches among adolescents in Norway. The Nord-Trondelag Health Study (Head-HUNT-Youth), a large population-based epidemiological study / J.A. Zwart [et al.] // Cephalalgia. – 2004. – Vol.24. – P.373–379.
10. Laurell, K. Prevalence of headache in Swedish schoolchildren, with a focus on tension-type headache / K. Laurell, B. Larsson, O. Eeg-Olofsson // Cephalalgia. – 2004. – Vol.24. – P. 380–388.
11. Рачин А.П. Клинико-психофизиологические особенности головной боли напряжения у подростков / А.П. Рачин, А.В.Сергеев, Я.Б. Юдельсон // Вестник новых информационных технологий. – 2006. – Т.ХІІІ. – №1. – С. 65–67.
12. Рыбак, В.А. Цефалгии при синдроме вегетативной дистонии у лиц молодого возраста. Диагностика, лечение / В.А. Рыбак, Н.В. Матохина // Лекарственный вестник. – 2006. – №6. – Стр.47–54.
13. Nash, J.M. Understanding psychological stress, its biological processes, and impact on primary headache / J.M. Nash, R.W. Thebarger // Headache. – 2006. – №46(9). – P. 1377–1386.
14. Филатова, Е.Г. Головная боль и вегетативные расстройства / Е.Г. Филатова // Боль – информационный портал [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://paininfo.ru/events/mma250/2307.html>. – Дата доступа: 22.12.2011.
15. Николаева, А.Г. Прерывистая гипобарическая адаптация в клинической практике / А.Г.Николаева // Вестник ВГМУ. – 2006. – Том 5, №2. – С.5–10.
16. Влияние гипобаротерапии на состояние некоторых параметров сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертензией / Г.И.Юпатов [и др.]. // Вестник ВГМУ. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 65–70.
17. Садоха, К.А. Методы адаптации головного мозга у больных мигренью в межприступном периоде / К.А. Садоха // Медицинская панорама. – 2003. – N 10. – С. 64–65.
18. Петуров, И.А. Динамика психологических показателей пациентов с соматоформными расстройствами в процессе лечения методом адаптации к периодическому действию гипобарической гипоксии / И.А. Петуров, В.А. Буйков // Вестн. клинической психологии. – 2003. – Т.1, №2. – С.210–214.
19. Баротренировка метеочувствительных детей с вегетообусловленными заболеваниями / К.И.Григорьев [и др.]. // Медицинская сестра. – 2006. – №2. – С.17–20.
20. Влияние гипоксических тренировок на здоровье школьников / О.С. Глазачев [и др.] // Физиология человека. – 1996. – Т. 22, № 1. – С.88–92.
21. Меерсон, Ф.З. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике / Ф.З. Меерсон, В.П. Твердохлиб, В.М. Боев. – Москва: Наука, 1989. – 70 с.
22. The International Classification Of Headache Disorders, 2nd Edition // Cephalalgia. – 2004. – Vol.24. – Suppl.1.
23. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / А.М. Вейн [и др.]; под общ. ред. проф. А.М. Вейна. – М.: МИА, 2003. – 752 с.
24. Болевые синдромы в неврологической практике / А.М.Вейн [и др.]; под общ. ред. А.М.Вейна. – М.: МЕДпресс-информ, 2001. – 368 с.
25. Данилов, А.Б. Алгоритм диагностики и лечения мигрени / А.Б. Данилов // Consilium Medicum. Неврология [Электронный ресурс]. – 2011. – №1. – Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/article/20739>. – Дата доступа: 15.02.2012.

Поступила 29.02.2012 г.

Принята в печать 02.03.2012 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

ПРИМЕНЕНИЕ АППЛИКАЦИОННЫХ ПРОБ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ АЛЛЕРГИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ НИКЕЛЯ

КАРПУК Н.А.*, КАРПУК И.Ю.***, НОВИКОВ Д.К.*, КУБРАКОВ К.М.***

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, *
кафедра общей и ортопедической стоматологии, **
кафедра неврологии и нейрохирургии****

Резюме. Разработан и клинически апробирован метод аппликационного тестирования с раствором соли NiCl_2 для выявления сенсибилизации организма к никелю.

Обследованы пациенты с непереносимостью металлов ($n=43$) и практически здоровые пациенты ($n=40$), которые составили контрольную группу.

Установлено, что наиболее оптимальной концентрацией раствора соли NiCl_2 для постановки аппликационных накожных проб является 3%. Концентрации раствора соли NiCl_2 0,5 и 1% недостаточны для более достоверного выявления аллергии к никелю у пациентов с непереносимостью металлов. При концентрации раствора соли NiCl_2 5% появляется большое количество положительных реакций в контрольной группе, что позволяет отнести данную концентрацию к токсичной.

Предлагаемый нами подход к диагностике аллергии на металлы помогает избежать ложноположительных реакций, возникновение которых может стать результатом неправильной концентрации раствора соли NiCl_2 .

Ключевые слова: аллергия, концентрация соли никеля, кожные пробы, диагностика.

Abstract. The method of application testing with the solution of NiCl_2 salt to reveal the sensitization of an organism to nickel has been developed and clinically proved.

Patients with intolerance to metals ($n=43$) and practically healthy patients ($n=40$) were examined, who constituted the control group.

It has been established that the optimal concentration of the solution of NiCl_2 salt for conducting application tests is 3%. Concentrations of the solution of NiCl_2 salt of 0,5 and 1% are insufficient for more reliable detection of allergy to nickel in patients with intolerance to metals. When the concentration of the solution of NiCl_2 salt is 5% many positive reactions in the control group are observed that allows to consider the given concentration as toxic.

This approach to the diagnosing of allergy to metals offered by us helps to avoid false-positive reactions the occurrence of which can result from wrong concentration of the solution of NiCl_2 salt.

Повышение чувствительности к никелю является главной причиной контактно-го аллергического дерматита, вызванного металлическими изделиями [1, 2].

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, тел. 8 (0212) 22-53-80 – Карпук Н.А.

В Республике Беларусь проблеме непереносимости металлов посвящен ряд исследований [3, 4, 5, 6], что указывает на ее высокую актуальность, однако эти исследования посвящены изучению повышенной чувствительности к металлам, входящим в состав стоматологических сплавов. Симптомы непереносимости зубопротезных материалов в полости рта могут являться как признаками со-

матических заболеваний, так и заболеваний органов полости рта. Отсутствие четко выраженных патогномичных симптомов, характерных только для аллергии на зубопротезные материалы, не позволяет в большинстве случаев точно установить аллергическую этиологию непереносимости, что мешает адекватной оценке диагностической эффективности методик, предлагаемых для диагностики аллергии на никель.

Одним из методов диагностики аллергии является постановка кожных тестов. Но, несмотря на достижения в области диагностики аллергии на металлы, специалисты сталкиваются с проблемой неясных результатов кожных тестов [7], что связано с токсическими и сомнительными результатами, которые обусловлены ошибками при их постановке. Например, при выборе высоких концентраций солей металлов могут возникать неспецифические токсические реакции, низкие концентрации могут стать предпосылкой для возникновения ложноотрицательных результатов.

Анализ специальной литературы убедительно показывает, что нет точных данных о воздействии на организм солей металлов в различных концентрациях при постановке аппликационных проб (АП). Так, Л.Д. Гожая предлагает использовать высокотоксичный бихромат калия $K_2Cr_2O_7$ в концентрации 0,5%, который по степени воздействия на организм относится к веществам 1-го класса опасности, а хлорид никеля в виде 5% раствора [8]. Остается неясным, из каких данных исходила автор при выборе солей и их концентраций.

Другие авторы [9] предлагают использовать 3% растворы сульфатов и хлоридов, хотя очевидно, что разные соли металлов различны по степени токсического воздействия на организм.

В большинство панелей для определения аллергии к металлам входят растворы солей Ni^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Cr^{3+} , Mn^{2+} , Ti^{3+} , Zn^{2+} и т.д. в концентрациях порядка 1 г/100мл или 1 моль/л. Однако они могут различаться использованными в их изготовлении растворителями (вода, спирт, масла, вазелин), анионами (хлориды, сульфаты, нитраты и т.д.). Это обуславливает определенную вариабельность полу-

чаемых результатов. Так как панели включают в основном вещества, имеющие наиболее высокий аллергенный потенциал, в принципе получаемые результаты имеют определенный параллелизм, что позволяет использовать эти панели в клинических целях [10], но остается неясной достоверность результатов такой диагностики.

Таким образом, существует необходимость в определении нетоксичных концентраций солей металлов для постановки аппликационных проб.

Целью исследования было установить оптимальную концентрацию растворов $NiCl_2$ в качестве аллергена путем постановки аппликационных проб для выявления сенсibilизации к нему.

Методы

Проведено обследование 83 пациентов в возрасте от 39 до 73 лет, из них 6 мужчин и 77 женщин. Из числа обследованных больных нами было сформировано 2 группы.

В первую группу вошли 43 пациента, направленные в клинику кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ» с непереносимостью металлов, входящих в состав металлических изделий (застежек на одежде, бижутерии, посуды, монет, наручных часов, дентальных сплавов).

Во вторую группу (контрольную) вошли 40 практически здоровых человек, не предъявляющих жалоб на непереносимость металлов и не имеющие тяжелых общесоматических и гормональных заболеваний. Для большей точности результатов исследования (исключения положительных результатов за счет наличия сенсibilизации к металлам без характерных клинических проявлений) планировалось определение пациентов в данную группу без металлических включений в полости рта, однако если учесть, что в развитых странах мира к 40 годам практически все население имеет в ротовой полости чужеродные зубопротезные материалы, мы включали пациентов с количеством зубопротезных единиц не более 5, время пользования которыми составляло менее 5 лет.

Все пациенты, включенные в исследование, дали письменное информированное согласие на участие в работе.

Сформированные группы сопоставимы по возрастной и половой категориям.

Симптомы непереносимости зубопротезных материалов в полости рта могут являться как признаками соматических заболеваний, так и заболеваний органов полости рта. Отсутствие четко выраженных патогномичных симптомов, характерных только для аллергии на металлы, обусловило выбор критериев включения и исключения пациентов в/из исследование(я), выработанных для исключения других причин возникновения симптомов непереносимости металлов (табл. 1).

Для снижения роли гальванических токов в этиологии развивавшихся симптомокомплексов в исследуемой группе, пациенты с наличием в полости рта двух и более разнородных сплавов (например, штампованно-паянного и литого мостовидного протеза) исключались из исследования. Но у некоторых пациентов с наличием одного типа

причинной конструкции, включенных в исследование, определялись гальванотоки, наличие которых мы связываем не с общепринятым представлением о коррозии и наличием индуцированных гальванических токов металлическими зубопротезными материалами в полости рта, а с наличием хронического аллергического или неспецифического воспаления за счет сенсibilизации системы иммунитета к металлам.

Аллергообследование пациентов началось с заполнения анкеты, разработанной нами, что позволило выявить детали аллергологического анамнеза, имеющего важное значение в диагностике непереносимости, отметить наличие сопутствующей патологии органов и систем, что служило поводом для назначения дополнительных консультаций специалистов соответствующего профиля, провести анализ клинических аспектов жалоб у пациентов с возникшими симптомами непереносимости.

С целью исключения ложноположительных реакций при оценке кожных проб, кото-

Таблица 1

Критерии включения/исключения пациентов в/из исследование(я)

Критерии включения	Критерии исключения
Наличие причинно-следственной связи между возникновением симптомов непереносимости металлического изделия и фактом контакта с ним	Отсутствие причинно-следственной связи между возникновением симптомов непереносимости металлического изделия и фактом контакта с ним
Отсутствие кандидоза в полости рта	Наличие кандидоза в полости рта
Пациенты, не принимающие регулярно стероидные и/или нестероидные препараты	Регулярный прием стероидных и/или нестероидных препаратов
Наличие одного типа причинной конструкции во рту пациента	Наличие двух и более разнородных сплавов во рту пациента
Пациенты, не принимающие антигистаминные препараты	Пациенты, принимающие антигистаминные препараты
Отсутствие хронических заболеваний ЖКТ	Наличие хронических заболеваний ЖКТ
Информированное согласие на прохождение всего объема исследований, предусмотренных протоколом	Отказ от прохождения всего объема исследований, предусмотренных протоколом
Возраст от 18 лет и старше	Возраст менее 18 лет

рые возникают при расчесывании кожи в области последних, пластырь с аллергеном наклеивался в область спины по правой и левой лопаточным линиям.

Для постановки кожных проб в качестве тестовой субстанции нами была использована соль NiCl_2 , встречающаяся в составе неблагородных сплавов, которая характеризовалась чистотой 99,9%.

Всем участникам исследования в двух группах с целью подбора нетоксичных концентраций соли металла осуществлялась постановка аппликационного накожного теста с раствором соли NiCl_2 в различных концентрациях: 0,5, 1, 3 и 5%, на вазелиновой основе с использованием в качестве аппликатора лейкопластыря «Унипласт Фиксирующий» 5X500 см. Результаты постановки АП оценивались через 3, 24 и 48 часов.

В качестве негативного контроля использовался чистый медицинский вазелин.

Обновление диагностических растворов проводили не реже, чем через 2-3 недели.

Интерпретация результатов кожного тестирования проводилась согласно общепринятой методике [11, с. 165].

Исследование одобрено этическим комитетом Витебской областной клинической больницы.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

Аппликационные пробы с раствором соли NiCl_2 (0,5%) в группе пациентов с непереносимостью металлов ($n=43$) через 3 часа после постановки были отрицательными (табл. 2).

Через 24 часа число отрицательных реакций составило 33 (76,7%), сомнительных – 3 (7%), слабоположительных – 6 (14%), положительных – 1 (2,3%). По истечении 48 часов количество отрицательных реакций составило 30 (69,8%), слабоположительных – 10 (23,2%) и положительных – 3 (7%).

Таблица 2

Результаты проведения аппликационных проб с раствором соли NiCl_2 (0,5%) в группе пациентов с непереносимостью металлов ($n=43$) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций (абс. (%)) и их выраженность					Всего положительных реакций
	-	+-	+	++	+++	
3	43 (100%)	-	-	-	-	0
24	33 (76,7%)	3 (7%)	6 (14%)	1 (2,3%)	-	10 (23,3%)
48	30 (69,8%)	-	10 (23,2%)	3 (7%)	-	13 (30,2%)

Таблица 3

Результаты проведения аппликационных проб с раствором соли NiCl_2 (0,5%) в контрольной группе пациентов ($n=40$) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций (абс. (%)) и их выраженность					Всего положительных реакций
	-	+-	+	++	+++	
3	40 (100%)	-	-	-	-	0
24	40 (100%)	-	-	-	-	0
48	40 (100%)	-	-	-	-	0

Результаты обследования пациентов контрольной группы (n=40) свидетельствуют о том, что концентрация 0,5% раствора соли NiCl_2 не вызывает реакций со стороны кожи (табл. 3).

Результаты проведения АП с раствором соли NiCl_2 (1%) полностью совпали с вышеописанными данными по концентрации 0,5% для опытной и контрольной групп пациентов.

Интерес вызвали данные, полученные в результате постановки АП с 3% раствором соли NiCl_2 . Через 3 часа после постановки результаты АП были отрицательными (табл. 4).

Спустя 24 часа реакции на 3% раствор соли NiCl_2 были отрицательными у 23 (53,5%), сомнительными – у 3 (7%), слабоположительными у 10 (23,3%), положительными – у 7 (16,2%) пациентов, а в контрольной группе была зарегистрирована одна слабоположительная реакция (табл. 4).

Через 48 часов, после постановки АП, было отмечено 5 (11,6%) слабоположительных реакций, 14 (32,6%) положительных и 5 (11,6%) сильноположительных реакций у пациентов с непереносимостью металлов (табл. 4).

Возникновение сомнительных реакций в контрольной группе можно объяснить либо наличием скрытой сенсibilизации к металлам, либо превышением порога токсичности данной соли в отношении кожи (табл. 5).

При постановке АП с раствором соли NiCl_2 (5%) в группе пациентов с непереносимостью металлов (n=43) через 3 часа было отмечено 10 (23,3%) сомнительных и 4 (9,3%) слабоположительные реакции (табл. 6).

Спустя 24 часа число отрицательных реакций составило 19 (44,2%), сомнительных – 2 (4,6%), слабоположительных – 9 (20,9%), положительных 7 (16,3%), сильноположительных – 6 (14%).

В контрольной группе пациентов (n=40) через 3 часа отмечено 3 (7,5%) сомнительных и 1 (2,5%) слабоположительная реакция, что вызвало у нас настороженность в отношении токсичности для данной концентрации раствора соли NiCl_2 , а через 24 часа было выявлено 2 (5%) слабоположительные, 1 (2,5%) положительная и 3 (7,5%) сильноположительные реакции (табл. 7).

Таблица 4

Результаты проведения аппликационных проб с раствором соли NiCl_2 (3%) в группе пациентов с непереносимостью металлов (n=43) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций (абс. (%)) и их выраженность					Всего положительных реакций
	-	+-	+	++	+++	
3	43 (100%)	-	-	-	-	0
24	23 (53,5%)	3 (7%)	10 (23,3%)	7 (16,2%)	-	20 (46,5%)
48	19 (44,2%)	-	5 (11,6%)	14 (32,6%)	5 (11,6%)	24 (55,8%)

Таблица 5

Результаты проведения аппликационных проб с раствором соли NiCl_2 (3%) в контрольной группе пациентов (n=40) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций (абс. (%)) и их выраженность					Всего положительных реакций
	-	+-	+	++	+++	
3	40 (100%)	-	-	-	-	0
24	39 (97,5%)	1 (2,5%)	-	-	-	1 (2,5%)
48	39 (97,5%)	1 (2,5%)	-	-	-	1 (2,5%)

Таблица 6

Результаты проведения аппликационных проб с раствором соли NiCl_2 (5%) в группе пациентов с непереносимостью металлов (n=43) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций (абс. (%)) и их выраженность					Всего положительных реакций
	-	+-	+	++	+++	
3	29 (67,4%)	10 (23,3%)	4 (9,3%)	-	-	14 (32,6%)
24	19 (44,2%)	2 (4,6%)	9 (20,9%)	7 (16,3%)	6 (14%)	24 (55,8%)

Таблица 7

Результаты проведения аппликационных проб с раствором соли NiCl_2 (5%) в контрольной группе пациентов (n=40) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций (абс. (%)) и их выраженность					Всего положительных реакций
	-	+-	+	++	+++	
3	36 (90%)	3 (7,5%)	1 (2,5%)	-	-	4 (10%)
24	34 (85%)	-	2 (5%)	1 (2,5%)	3 (7,5%)	6 (15%)

Пациенты контрольной группы отмечали сильный зуд и жжение. Большое количество положительных реакций, их быстрое возникновение уже через 3 часа после постановки АП (характерно для контактного дерматита токсического генеза) у пациентов контрольной группы, по сравнению с вышеописанными результатами АП для концентраций 0,5%; 1% и 3%, а также этические соображения, послужили основанием для прекращения постановки АП с 5% раствором соли NiCl_2 .

Заключение

Неправильно подобранная концентрация может стать причиной возникновения ложноположительных результатов АП в случае выбора высокой концентрации раствора соли, и ложноотрицательных результатов – в случае низкой, что и подтвердили наши исследования.

Проведение АП с раствором соли NiCl_2 в концентрациях 0,5% и 1% в группе пациентов с непереносимостью металлов (n=43) показало, что через 3 часа сомнительные и положительные реакции отсутствовали, а

через 24 и 48 часов появлялись положительные реакции в опытной группе пациентов. В контрольной группе пациентов (n=40) сомнительные и положительные реакции отсутствовали и через 48 часов, что говорит об отсутствии токсического эффекта для данной концентрации. Однако такая концентрация раствора соли оказалась явно недостаточной для более точного выявления сенсибилизации, по сравнению с 3% раствором соли NiCl_2 , при которой количество положительных реакций в исследуемой группе увеличилось на 50% через 24 часа после постановки, по сравнению с концентрациями 0,5% и 1% (табл. 2, 4), в то время как в контрольной группе была зарегистрирована одна сомнительная реакция, что можно связать либо с повышенной чувствительностью кожи к раздражителям, либо с наличием скрытой сенсибилизации у данного пациента. Спустя 48 часов количество положительных реакций с 3% солью у пациентов с непереносимостью увеличилось на 45,8% по сравнению с концентрациями 0,5% и 1%, а в контрольной группе отмечена одна

положительная реакция у того же пациента, что и через 24 часа.

Однако при концентрации в 5% раствора соли NiCl_2 количество положительных реакций в контрольной группе уже спустя 3 часа составило 4 (10%), а спустя 48 часов – 6 (15%) от общего числа пациентов, что указывает на факт токсического воздействия раствора соли NiCl_2 в концентрации 5%. При этом увеличение количества положительных реакций и в основной группе не представляется возможным рассматривать как увеличение диагностической чувствительности АП, так как очевиден токсический эффект для данной концентрации, судя по результатам АП в контрольной группе (табл. 7).

При интерпретации результатов кожного тестирования согласно рекомендациям ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group) необходимо учитывать сомнительные реакции («?») при расчете индекса реакции (Reaction Index, RI) для определения уместности применения тестовых субстанций, который, по мнению Brasch J. и Henseler T., предложивших его, позволяет выявить тестовые субстанции, дающие неоднозначные и сомнительные результаты [12, 13]. Считается, что применение индекса реакции (RI) позволяет определить диагностическую значимость тестовых субстанций (солей металлов), использованных ими в исследовании для кожного аппликационного аллерготестирования; выявить те из них, в отношении которых регистрируется наибольшее количество сомнительных или малодостоверных результатов. Для исключения ложноположительных результатов при проведении исследований авторы предпочитают учитывать все слабовыраженные реакции как сомнительные [6]. Наши исследования показали что при концентрации раствора соли NiCl_2 0,5%, 1% 3% сомнительные реакции практически не возникают либо появляются через 24 часа и через 48 переходят в слабоположительные или положительные реакции, которые не вызывают сомнений. А для 5% концентрации раствора соли NiCl_2 сомнительных реакций достаточно много уже через 3 часа после постановки АП как в контрольной, так

и в основной группах, что указывает на то, что основная причина их возникновения – токсическое воздействие 5% раствора соли NiCl_2 на кожу пациентов.

Данные анамнеза и результаты клинического обследования пациентов не позволяют достоверно установить компоненты сплавов, являющиеся причиной развития патологического процесса, соответственно и расчет диагностической эффективности произвести практически невозможно, поэтому предложенный нами подход к определению оптимальной концентрации раствора соли NiCl_2 имеет большое значение для выбора диагностически значимой и нетоксичной концентрации для соли NiCl_2 , которая составила 3%.

В результате проведенной работы установлено, что:

1. 3% концентрация раствора соли NiCl_2 является нетоксичной, но диагностически значимой.
2. Концентрации раствора соли NiCl_2 0,5 и 1% недостаточны для более достоверного выявления аллергии к хрому у пациентов с непереносимостью зубных протезов.
3. 5% раствор соли NiCl_2 при проведении аппликационного тестирования является токсичным для эпидермиса и ведет к возникновению неспецифического воспаления, которое не всегда можно дифференцировать с положительными кожными пробами.

Литература

1. Brasch, J. Patch test results in schoolchildren. Results from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) and the German Contact Dermatitis Research Group (DKG) / J. Brasch, J. Geier / Contact Dermatitis. – 1997. – Vol. 37. – P. 286–293.
2. IVDK Study Group. Epidemiology of contact allergy: an estimation of morbidity employing the clinical epidemiology and drug-utilization research (CE-DUR) approach / A. Schnuch [et al.] // Contact Dermatitis. – 2002. – Vol. 47. – P. 32–39.
3. Мойсейчик, П.Н. Формирование аллергических реакций в зависимости от сочетанного воздействия гаптеннов / П.Н. Мойсейчик, А.Н. Скепьян // Состояние стоматологической помощи населению и пути ее усовершенствования в условиях переходной экономики: материалы 3 съезда стоматологов Беларуси. – Минск, 1997. – С. 214.
4. Прогнозирование, диагностика и профилактика ал-

- лергических реакций в ортопедической стоматологии: метод. рекомендации / сост.: П. Н. Мойсейчик, Н. А. Скепьян, Л. С. Величко, С. А. Наумович. – Минск, 1999. – 23 с.
5. Титов, П.Л. Оценка сенсибилизации организма к ионам металлов *in vivo* у лиц с предполагаемым неблагоприятным локальным воздействием дентальных сплавов / П.Л. Титов // Бел. мед. журн. – 2004. – № 4. – С. 89-92.
 6. Аллергия в стоматологической практике / С.В. Федорович [и др.]. – Барановичи, 2001. – 182 с.
 7. Лебедев, К.А. Непереносимость зубопротезных материалов / К.А. Лебедев, А.В. Митронин, И.Д. Понякина. – М.: Кн. дом «ЛИБРОКОМ», 2010. – 208 с.
 8. Гожая, Л.Д. Аллергические и токсико-химические стоматиты, обусловленные материалами зубных протезов: метод. пособие для врачей-стоматологов / Л.Д. Гожая. – М., 2000. – 31 с.
 9. Полуев, В.И. Профессиональные риски и профессиональная ответственность работников стоматологического профиля / В.И. Полуев, В.Т. Шестаков, В.К. Леонтьев // International Dental Review. – 2001. – № 2. – С. 1-8.
 10. Mallo, P.L. Intraoral contact allergy to materials used in dental practice. A critical review / P.L. Mallo, D.C. Diaz // Med. oral. – 2003. – Vol. 8, N 5. – P. 334–347.
 11. Новиков, Д. К. Лекарственная аллергия / Д.К. Новиков, Ю.В. Сергеев, П.Д. Новиков; под ред. Д.К. Новикова. – М.: Нац. акад. микологии. – 2001. – 313 с.
 12. Brasch, J. Evaluation of patch test results by use of the reaction index. An analysis of data recorded by the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) / J. Brasch, J. Geier, T. Henseler // Contact Dermatitis. – 1995. – Vol. 33. – P. 375–380.
 13. Brasch, J. The reaction index – a parameter to assess the quality of patch test preparations / J. Brasch, T. Henseler // Contact Dermatitis. – 1992. – Vol. 27. – P. 203–204.

*Поступила 14.11.2011 г.
Принята в печать 02.03.2012 г.*

ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ ПОВЕДЕНИЯ И АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ У ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ МУЖСКОГО ПОЛА

КОПЫТОВ А.В.*, НАКОНЕЧНАЯ Е.А.***, СИТЬКО Л.З.**, КОПЫТОВ Д.А.**

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

кафедра психиатрии и медицинской психологии*

ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья»**

Резюме. Проведено клиническое обсервационно-аналитическое исследование с использованием направленного формирования исследовательских групп методом случай-контроль субъектов мужского пола. Основная группа (ОГ) – 397 человек возраста с 14 до 25 лет, страдающих синдромом алкогольной зависимости (АЗ), контроль (КГ) из 213 исследуемых без алкогольных проблем. Клиническая диагностика производилась в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10, AUDIT, «Б-ИТА» (версия 2.3-3.01.2001), при помощи опросника «Определение склонности к отклоняющемуся поведению». В результате исследования установлено, что в ОГ достоверно больше лиц, отличающихся ненормативным поведением. Полученные данные можно использовать при составлении профилактических программ с учетом специфичности и особенностей клиники заболевания.

Ключевые слова: синдром алкогольной зависимости, девиантное и деликвентное поведение, подростки, молодые люди.

Abstract. We conducted a clinical observational and analytical research with the use of directed compilation of research groups of male subjects using the random-control method. The main group consisted of 397 individuals aged 14-25 suffering from alcohol dependence syndrome, the control group included 213 subjects without alcohol-related problems. The clinical diagnosing was made according to the diagnostic criteria of ICD-10, AUDIT, «B-ASI» (version 2.3-3.01.2001), and by means of the «Deviant behavior likelihood assessment» questionnaire. The research results showed that the number of subjects with antisocial behavior in the main group was significantly higher. The data obtained may be used when developing preventive programs taking into account the specificity and peculiarities of disease history.

О тношения между злоупотреблением психоактивными веществами (ПАВ) и нарушениями поведения сложны. Особенности поведения могут предшествовать

неправильное употребление ПАВ, возможно, его инициирование у уязвимых детей, прямой результат интоксикации и следствие таких посреднических механизмов, как вовлеченность в антисоциальные группы [16]. Общая тенденция рискованного поведения у молодых людей могут проявляться диапазоном ковариант проблемного поведения [11], такими, как импульсивность, поиск новизны, употребление

алкоголя [6; 18], антисоциальное поведение, агрессия [4].

Хроническое потребление алкоголя может привести к состоянию пониженного центрального серотонинергического функционирования, характеризующегося склонностью к расторможенному поведению, повышающего потенциал для агрессивного поведения [8; 10].

Согласно общим положениям девиантного поведения [5], семья, окружение и личность являются переменными, которые в значительной степени объясняют отношения между употреблением ПАВ и противоправным поведением у подростков 14-18 лет. Соорег и др. [13] проанализировали данные лонгитюдного исследования подростков и нашли, что широкий диапазон поведений риска был в значительной степени объяснен рефлексивной импульсивностью и копинг-стратегиями избегания.

Многие видели, что драки происходят в барах, но немногие драки возникают внезапно в церкви. С другой стороны, алкоголь в малых дозах увеличивает агрессивное поведение у грызунов и обезьян [9].

Parker [12] провел лонгитюдный анализ отношений между доступностью алкоголя и убийствами и нашел прямую зависимость, особенно в городах с высокой бедностью. Этот эффект можно объяснить увеличением риска насилия при выходе из алкогольного экстаза, а не за счет влияния эффектов алкогольной интоксикации на поведение. Это вносит некоторую неясность, однако не исключает влияния алкоголя как причины агрессии. Pihl и др. [14] в экспериментальных исследованиях на человеке показали, что алкоголь затрагивает корковое функционирование и уменьшает способность справляться с угрожающими или незнакомыми ситуациями.

В проспективном исследовании подростков со средним возрастом 15,9 лет, злоупотребляющих алкоголем и другими ПАВ [7], обнаружено, что у 95% имелись расстройства поведения, но лишь у 47% поведение было связано исключительно с алкоголем, а примерно половина расстройств поведения были следствием, а не причиной. Boyle и др., 1993 [15], исследуя 8-12 летних детей, спус-

тя 4 года обнаружил, что расстройства поведения являются предикторами алкогольной и наркотической зависимости, формирующимися в подростковом возрасте, в то время как ни синдром гиперактивности с дефицитом внимания ни эмоциональные расстройства не связаны с употреблением ПАВ в более позднем возрасте. Greenbaum P.E. [19] при исследовании выборки из 547 проблемных подростков (12-18 лет) установил два фактора, связанных со злоупотреблением ПАВ (алкоголь и марихуана): депрессия и расстройства поведения.

Очень большой риск представляют трудноудержимые и бездомные подростки с множественными проблемами, которые включают расстройства поведения [17]. В более позднем исследовании у 2/3 этих детей отмечали высокий уровень расстройств поведения, агрессии и высокий риск злоупотребления ПАВ. Установление причинных связей между отклонениями в поведении и алкогольными проблемами актуальны, но и достаточно трудны для исследования, поскольку факторы, связанные с генезом расстройств поведения, могут быть индуцированы расстройствами поведения при злоупотреблении ПАВ. Взаимовлияние причинно-следственных отношений алкогольных и поведенческих проблем осложнено тем, что АЗ сама во многом является поведенческим паттерном. Однако объективизация этих взаимодействий и взаимовлияний позволит улучшить прогноз в отношении последствий употребления алкоголя посредством адекватного проведения профилактических мероприятий.

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

Цель исследования – определение взаимосвязи склонности к отклоняющемуся поведению и АЗ у подростков и молодых людей мужского пола для обоснования коррекционных мероприятий.

Задачи исследования – изучить нарушения поведения у лиц подросткового и молодого

го возраста, страдающих АЗ; изучить виды отклоняющегося поведения у лиц группы контроля; провести сравнительный анализ поведения в основной и группе контроля; обосновать предложения по коррекции установленных взаимовлияющих поведенческих тенденций.

Методы

Характеристика выборки. В исследовании приняли участие 2 группы лица мужского пола. Первая группа являлась основной (ОГ) и состояла из 397 субъектов подросткового и молодого возраста с 14 до 25 лет с АЗ. Контрольная группа (КГ) – 213 человек без АЗ. Общая характеристика выборки представлена в таблице 1.

МКБ-10, AUDIT, Белорусский индекс тяжести аддикции («Б-ИТА», версия 2.3-3.01.2001) [1, 3]. Опросник «Определение склонности к отклоняющемуся поведению (СОП)» (А.Н. Орел) [2] для измерения 6 психодиагностических шкал-характеристик отклоняющегося поведения: склонность к преодолению норм и правил (ПНП), склонность к аддиктивному (зависимому) поведению (АдП), склонность к самоповреждающему и саморазрушающему поведению (ССП), склонность к

агрессии и насилию (АгрП), волевой контроль поведенческих проявлений эмоциональных реакций (ВлКП), склонность к деликвентному поведению (ДлП). Имеется также служебная шкала (СжП), предназначенная для оценки достоверности результатов опросника.

Результаты и обсуждение

Результаты опросника «Определение склонности к отклоняющемуся поведению» представлены в таблице 2.

Полученные результаты являются достоверными в обеих группах, так как показатели по шкале СжП <60 баллов. По всем шкалам опросника в ОГ результаты достоверно выше по сравнению с КГ (табл. 2).

Результаты по шкале ПНП <50 Т-баллов в обеих группах свидетельствуют о конформных установках, склонности к общепринятым нормам поведения или о тенденции скрывать реальные нормы и ценности.

По шкале АдП в ОГ показатели >50 баллов, что свидетельствует о предрасположенности испытуемого к уходу от реальности посредством изменения своего психического состояния, о склонностях к иллюзорно-компенсаторному способу решения личностных

Таблица 1

Общая характеристика выборки

Параметры		Исследовательские группы		P
		ОГ (n=397)	КГ (n=213)	
Возраст (лет)		21,11±0,3	21,59±0,23	P>0,05
Образование	Среднее (%)	58,9	47,9	P<0,05
	Ср./специал. (%)	39,1	42,9	P>0,05
	Высшее (%)	2,0	19,2	P<0,05
Период (лет) формирования АЗ или злоупотребления (гр.5)		2,75±0,16	-	
Возраст начала употребления алкоголя (лет)		15,02±0,2	16,01±0,57	P<0,05
Стаж АЗ (лет)		3,54±0,2	-	-
Отягощенная наследственность по АЗ (%)		67,0	33,5	P<0,05
Место жительства город/село (%)		66,1 33,9	70,9 29,1	P>0,05
AUDIT (баллы)		24,27±0,7	4,54±0,54	P<0,05

Таблица 2

Данные по опроснику «Определение склонности к отклоняющемуся поведению»

Шкалы	ОГ (баллы)	КГ (баллы)	p
Склонность к преодолению норм и правил	46,02±0,9	42,05±1,1	<0,05
Склонность к аддиктивному поведению	51,4±0,7	43,54±1,1	<0,05
Склонность к самоповреждающему и саморазрушающему поведению	42,99±0,9	38,18±1,1	<0,05
Склонность к агрессии и насилию	44,67±0,9	41,3±1,3	<0,05
Волевой контроль эмоциональных реакций	46,02±1,1	40,3±1,5	<0,05
Склонность к деликвентному поведению	50,35±0,7	43,21±0,9	<0,05
Склонность к социально-желательным ответам	56,53±1,2	59,52±1,5	<0,05

проблем. Эти результаты свидетельствуют о наличии «сенсорной жажды», о гедонистически ориентированных нормах и ценностях. В КГ показатели <50 баллов отражают невыраженность вышеперечисленных тенденций либо хороший социальный контроль поведенческих реакций.

Показатели по шкале ССП в обеих группах <50 баллов свидетельствуют об отсутствии готовности к реализации саморазрушающего поведения, тенденций к соматизации тревоги, склонности к реализации комплексов вины в поведенческих реакциях. Отсутствие тенденций к соматизации тревоги в ОГ может являться результатом применения алкоголя в качестве средства, снижающего ее уровень.

По шкале АгрП результаты в ОГ достоверно больше ($p<0,05$), чем в КГ (табл. 2) и в обеих группах находятся в диапазоне <50 баллов, что свидетельствует о невыраженности агрессивных тенденций, о неприемлемости насилия как средства решения проблем, о нетипичности агрессии как способа выхода из фрустрирующей ситуации.

В обеих группах по шкале ВлКП показатели ниже <50 баллов, что свидетельствует о жестком самоконтроле любых поведенческих эмоциональных реакций, чувственных влечений.

У лиц ОГ среднегрупповые значения по шкале ДлП >50 баллов, в КГ <50 (табл. 2). Результаты в ОГ свидетельствуют о наличии

деликвентных тенденций у испытуемого и о низком уровне социального контроля. В КГ указанных тенденций не имеется. Полученные результаты подтверждают склонность лиц ОГ к асоциальным установкам и поведению.

Для определения степени риска влияния указанных характеристик опросника на АЗ произвели расчет оценки шансов для каждого параметра, предварительно определив в каждой из групп количество лиц, имеющих по каждой шкале уровень >50 баллов (табл. 3).

Наиболее значимыми предикторами риска формирования АЗ у лиц подросткового и молодого возраста являются АдП и ДлП (табл. 3). Менее значимыми, но достоверно влияющими на данную проблему являются ПНП, ССП, неспособность ВлКП.

У лиц ОГ не установлено достоверного влияния отягощенной наследственности по АЗ ни на одну из шкал-характеристик ($p>0,05$).

Установлены корреляционные взаимосвязи между показателями всех шкал опросника СОП с общим алкогольным мотивационным напряжением (ОМН) ($r=[0,3-0,4]$; $p<0,05$). Для определения влияния поведенческих паттернов на ОМП рассчитали регрессионную модель. В качестве зависимой переменной – уровень ОМН, а в качестве независимых – 6 шкал-характеристик опросника СОП. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 3

Данные оценки риска влияния факторов отклоняющегося поведения на АЗ в ОГ

	ОГ* (%)	КГ* (%)	χ^2	OR	95% CI	Se (%)	Sp (%)	AUC	p
ПНП	29,6	16,3	11,02	2,2	1,4-3,4	29,6	83,7	0,57	p<0,05
АдП	37,4	18,0	20,8	7,3	4,5-11,7	53,04	86,52	0,7	p<0,05
ССП	23,5	11,2	11,3	2,4	1,4-4,06	23,26	88,76	0,56	p<0,05
АгрП	24,3	21,3	0,6	1,2	0,77-1,8	24,35	78,65	0,51	p>0,05
ВлКП	35,4	20,2	12,8	2,2	1,4-3,3	35,36	79,78	0,57	p<0,05
ДлП	53,0	13,5	76,8	2,7	1,75-4,23	37,39	82,02	0,6	p<0,05

Примечание: *- данные субъектов ОГ и КГ с показателями по шкалам >50 баллов, OR – отношение шансов; Se - чувствительность; Sp - специфичность; AUC (Area Under Curve) –численный показатель площади под кривой; 95% CI – доверительный интервал при соответствующей степени значимости.

Таблица 4

Данные регрессионной модели влияния типов склонности к отклоняющемуся поведению на МПА в ОГ

Модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	t	p
	B	S.D.	β		
Константа	56,320	8,250		6,827	<0,05
АдП	0,856	0,219	0,256	3,905	<0,05
ВлКП	0,500	0,160	0,204	3,117	<0,05

На общее мотивационное напряжение в ОГ оказывают влияние АдП и ВлКП (табл. 4). Взаимодействие этих факторов повышает степень влияния каждого. Включение в уравнение коварианты «склонность к вспышкам ярости» повышает степень влияния фактора АдП (B=0,98; F=9,7; p<0,05) и устраняет влияние фактора ВлКП (p>0,05).

Закключение

У лиц ОГ наиболее актуальными являются склонность к аддиктивному и деликвентному поведению. Это обуславливает predisposed disposition испытуемых к уходу от реальности посредством изменения своего психического состояния, о склонностях к иллюзорно-компенсаторному способу решения личностных проблем. Кроме того, результаты свидетельствуют об ориентации на чувственную

сторону жизни, о наличии «сенсорной жажды», о гедонистически ориентированных нормах и ценностях.

Наиболее значимыми предикторами риска АЗ у лиц подросткового и молодого возраста являются склонность к аддиктивному, деликвентному поведению, внутренние эмоциональные проблемы и неспособность их самостоятельно контролировать, а также склонность к аутоагрессивному поведению. Алкоголь у данного контингента выступает в качестве средства, позволяющего производить коррекцию эмоций и наносить физический ущерб здоровью посредством токсического действия.

Данные шкалы волевого контроля эмоциональных реакций свидетельствуют о жестком самоконтроле любых поведенческих эмоциональных реакций, чувственных влечений. Неспособность выразить эмоции, особенно

негативные, приводит к внутреннему дискомфорту, который требует коррекции. Наиболее доступным способом в этих случаях является употребление «веществ, позволяющих оживить чувственно-эмоциональную сферу». Поэтому подростки и молодые люди без должного осознания последствий и при отсутствии навыков адаптивных стратегий прибегают к употреблению алкоголя.

Отсутствие значимых связей между наследственной отягощенностью по АЗ и показателями шкал опросника можно объяснить тем, что на поведенческие паттерны больше оказывают влияние социальные факторы, нежели наследственные. С другой стороны, наличие алкогольной наследственности не всегда находит аддиктивную алкогольную реализацию и может проявляться другими формами зависимого поведения.

Полученная регрессионная модель позволяет говорить об одной из особенностей поведения подростков и молодых людей с АЗ. Периодически возникающие вспышки ярости актуализируются через аддиктивный потенциал (употребление алкоголя) для высвобождения скрытых эмоций.

Таким образом, в ходе проведенного исследования установлено, что в группе лиц подросткового и молодого возраста, страдающих АЗ, имеется:

- склонность к аддиктивному и деликвентному поведению;
- склонность к аддиктивному, деликвентному, самоповреждающему и саморазрушающему поведению, несоблюдению норм и правил, снижение контроля поведенческих проявлений эмоциональных реакций являются факторами риска формирования АЗ;
- наследственная отягощенность не оказывает существенного влияния на социальные аспекты отклоняющегося поведения;
- сочетание склонности к аддиктивному поведению и снижения волевого контроля поведенческих проявлений эмоциональных реакций оказывает влияние на общее мотивационное напряжение употребления алкоголя;
- проявление агрессивных тенденций усиливает влияние аддиктивного потенциа-

ла на общее мотивационное напряжение употребления алкоголя, снижая эмоциональный дискомфорт.

Коррекция склонности к отклоняющемуся поведению позволит снизить риск формирования АЗ.

При проведении коррекционных программ желательно своевременно диагностировать склонность к ненормативному поведению и учитывать эти особенности при реализации профилактических мероприятий.

Литература

1. Наркология: нац. рук. / под ред. Н.Н. Иванца, И. П. Анохиной, М.А. Винниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
2. Орел, А. Н. Определение склонности к отклоняющемуся поведению / А.Н.Орел // Социально-психологическая диагностика развития личности и малых групп / Н.П. Фетискин, В.В. Козлов, Г.М. Мануйлов. – М.: Изд-во Ин-та Психотерапии. – 2002. – С. 362-370.
3. Руководство по ведению протоколов Белорусского индекса тяжести аддикции (B-ASI) / В.Б. Поздняк [и др.] // Бел. наркол. проект [Электронный ресурс]. – 2001. – Режим доступа: <http://www.beldrug.org>.
4. A short-term longitudinal study of impulsivity and antisocial behavior / M. A. Luengo [et al.] // J. Personal. Soc. Psychol. – 1994. – Vol. 66, № 3. – P. 542-548.
5. An empirical study of the relations between drug abuse and delinquency among adolescents / J. M. Otero-Lopez [et al.] // Br. J. Criminol. – 1994. – Vol. 34. – P. 459-478.
6. Brief measures of sensation seeking for screening and large-scale surveys / M. T. Stephenson [et al.] // Drug & Alcohol Depend. – 2003. – Vol. 72, № 3. – P. 279-286.
7. Cigarette smoking, major depression, and other psychiatric disorders among / R. A. Brown [et al.] // J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. – 1996. – Vol. 35, № 12. – P. 1602-1610.
8. Coccaro, E. F. Neurotransmitter correlates of impulsive aggression in humans / E. F. Coccaro // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1996. – Vol. 794. – P. 82-89.
9. Is there a causal relationship between alcohol use and violence? A synthesis of evidence / M. W. Lipsey [et al.] // Recent. Dev. Alcohol. – 1997. – № 13. – P. 245-282.
10. LeMarquand, D. Serotonin and alcohol intake, abuse, and dependence: findings of animal studies / D. LeMarquand, R. O. Pihl, C. Benkelfat // Biol. Psychiatry. – 1994. – Vol. 36, № 6. – P. 395-421.
11. Newcomb, M. D. Influence of sensation seeking on general deviance and specific problem behaviors from adolescence to young adulthood / M. D. Newcomb, L. McGee // J. Pers. Soc. Psychol. – 1991. – Vol. 61, № 4.

- P. 614-628.
12. Parker, R. N. Alcohol and Homicide / R. N. Parker. – New York: State University of New York Press, 1995. – 273 p.
 13. Personality and the predisposition to engage in risky or problem behaviors during adolescence / M. L. Cooper [et al.] // J. Personal. Soc. Psychology. – 2003. – Vol. 83, № 2. – P. 390-410.
 14. Pihl, R. A biosocial model of the alcohol-aggression relationship / R. Pihl, J. Peterson, M. Lau // J. Stud. Alcohol Suppl. – 1993. – № 11. – P. 128-139.
 15. Predicting substance use in early adolescence based on parent and teacher assessments of childhood psychiatric disorder: results from the Ontario Child Health Study follow-up / M. H. Boyle [et al.] // J. Child. Psychol. Psychiatry. – 1993. – Vol. 34, № 4. – P. 535-544.
 16. Schleiffer, R. Comorbidity of substance abuse and antisocial behaviour. Analysis of an adolescent psychiatric population / R. Schleiffer, P. Fassbender // Z. Kinder. Jugendpsychiatr. – 1993. – Vol. 21, № 4. – P. 233-241.
 17. Sherman, D. J. The neglected health care needs of street youth / D. J. Sherman // Public Health. Rep. – 1992. – Vol. 107, № 4. – P. 433-440.
 18. Stacy, A. W. Cognitive motivations and sensation seeking as long-term predictors of drinking problems / A. W. Stacy, M. D. Newcomb, P. M. Bentler // J. Soc. Clin. Psychol. – 1993. – № 12. – P. 1-24.
 19. Substance misuse prevalence and comorbidity with other psychiatric disorders among adolescents with severe emotional disturbance / P. E. Greenbaum [et al.] // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. – 1991. – Vol. 30, № 4. – P. 575-583.
-
-

Поступила 07.02.2012 г.
Принята в печать 02.03.2012 г.

АНАЛИЗ МИКРОБНОГО СОСТАВА ПОДДЕСНЕВОГО НАЛЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПЕРИОДОНТИТОМ

ВОЛКОВА М.Н.*, КОНОПЕЛЬКО Е.А.**

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,**
кафедра терапевтической стоматологии
*Республиканский научно-практический центр «Инфекция в хирургии»***

Резюме. Целью настоящего исследования являлось изучение распространенности бактериальных видов поддесневого налета у пациентов с хроническим периодонтитом (ХП). Взятие биоматериала выполняли стерильными гигроскопичными бумажными штифтами из наиболее глубокого периодонтального кармана в каждом секстанте. В исследование был включен 51 пациент с ХП (18 мужчин и 33 женщины) в возрасте от 23 до 65 лет. Всем пациентам были измерены: индекс налета (IPL, Silness-Loe), индекс кровоточивости десневой борозды (SBI, Muhleman), периодонтальный индекс (PI, Russel). Пациенты с ХП были разделены на 3 группы: легкой, средней и тяжелой степени тяжести на основании измерения глубины периодонтальных карманов (ПК), потери клинического прикрепления и рентгенологического обследования. Образцы поддесневого налета изучались в анаэробных условиях, используя селективные и неселективные среды. В поддесневом налете у пациентов с ХП была определена статистически достоверно ($p < 0,01$) более высокая частота встречаемости облигатно-анаэробных микроорганизмов ($78,4 \pm 5,7\%$) по сравнению с факультативно-анаэробными и аэробными микроорганизмами ($52 \pm 6,99\%$). *Prevotella* spp. ($37,25 \pm 6,77\%$), *Peptococcus* spp. ($31,37 \pm 6,49\%$), *Peptostreptococcus* spp. ($21,56 \pm 5,76\%$), *Fusobacterium nucleatum* ($19,6 \pm 5,56\%$), *Gemella morbillorum* ($19,6 \pm 5,56\%$) были наиболее часто определяемыми бактериями облигатно-анаэробной микрофлоры содержимого периодонтального кармана. В $90 \pm 4,16\%$ случаев микроорганизмы поддесневого налета выделены в составе ассоциаций. Микробиологическое исследование подтвердило высокую распространенность анаэробной микрофлоры при ХП и позволило выделить из содержимого периодонтальных карманов представителей микрофлоры, играющих ведущую роль в развитии воспалительного процесса в тканях периодонта.

Ключевые слова: хронический периодонтит, периодонтальный карман, анаэробные бактерии, поддесневой налет, микробные ассоциации.

Abstract. The purpose of the present research was to investigate the prevalence of the microbial kinds of the subgingival plaque in patients with chronic periodontitis (CP). Bacterial samples were collected with sterile hydroscopic paper points from the deepest periodontal pockets of 51 patients with chronic periodontitis: 18 males and 33 females aged 23–65 years. In all patients the following indices were assessed: plaque index (PI), sulcus bleeding index (SBI), periodontal index (PI). CP patients were divided into three groups on the basis of probing pocket depth (PPD), clinical attachment loss (CAL) and roentgenologic examination: mild, moderate, severe degree of periodontitis. Samples of the subgingival plaque were studied under anaerobic conditions using selective and nonselective media. In the subgingival plaque of patients with CP statistically reliable difference ($p < 0,01$) between strict anaerobic and aerobic bacteria was observed. *Prevotella* spp. ($37,25 \pm 6,77\%$), *Peptococcus* spp. ($31,37 \pm 6,49\%$), *Peptostreptococcus* spp. ($21,56 \pm 5,76\%$), *Fusobacterium nucleatum* ($19,6 \pm 5,56\%$), *Gemella morbillorum* ($19,6 \pm 5,56\%$) were the commonest anaerobes isolated in periodontitis patients. The number of samples associated with monobacterial growth and polybacterial growth was 10% and 90%, respectively. Our data confirm the diversity of anaerobic bacteria and high prevalence of the putative periodontal pathogens in CP. It is concluded, that there is a strong association between bacterial composition of the subgingival plaque and the periodontal lesion.

Роль микробного фактора в этиологии болезни пародонта подтверждена многочисленными исследователями [1, 2, 3]. В пародонтальном кармане в зависимости от его глубины и латеральной протяженности встречаются от 30 до 100 видов различных бактерий в количестве 10^7 – 10^8 . До 70 % всей микрофлоры пародонтального кармана составляют грамотрицательные бактерии, в основном анаэробные [4].

В норме бактерии колонизируют десневую борозду и находятся в состоянии симбиотического баланса со структурными компонентами пародонта. В интактном пародонте обнаруживают в основном грамположительные кокки и актиномицеты, в небольшом количестве – грамотрицательную микрофлору [5, 6]. Нормальная микрофлора ротовой полости имеет физиологическое значение: проявляет антагонизм в отношении широкого спектра микроорганизмов и является фактором неспецифической резистентности местного иммунитета.

В процессе формирования поддесневой биопленки происходит смещение микробного спектра от аэробов до факультативных и облигатных анаэробов, преобладания грамотрицательных форм, бактериоидов, спирохет, спирохилл, для которых в поддесневой зоне имеются благоприятные условия: защита от соблюдения гигиены полости рта и очищающего действия слюны, обеспечение энергией за счет аминокислот и жирных кислот десневой жидкости, низкий окислительно-восстановительный потенциал, пониженное парциальное давление кислорода. Данные изменения приводят к дисбалансу микрофлоры ротовой полости, резкому увеличению количества потенциально патогенных бактерий. Патогенность организованных в биопленке бактерий возрастает [7, 8, 9]. Объединение бактерий с образованием биопленки позволяет им распределять метаболическую нагрузку между разными участниками микробного сообщества. Секретируемые бактериями растворимые молекулы служат сигналом для

соседних бактериальных клеток к экспрессии разнообразных генов, необходимых для координации метаболизма.

Микроорганизмы ротовой полости определены в зависимости от вероятности их главной роли в развитии пародонтита в 5 бактериальных комплексов. Бактерии, наиболее часто вызывающие патологический процесс в пародонте, включены в красный комплекс: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Peptostreptococcus micros*, *Eubacterium nodatum* включены в оранжевый комплекс как потенциальные патогены для тканей пародонта: данные микроорганизмы присутствуют в ротовой полости здоровых, увеличение их колонизации связано с изменением экологической ниши [10].

P. intermedia продуцирует гидролитические протеазы, расщепляя белки тканей пародонта на полипептиды и, таким образом, напрямую разрушая ткани пародонта и обеспечивая другие виды микроорганизмов питательными субстратами (аминокислотами и полипептидами). *P. intermedia* и *P. melaninogenica* секретируют фосфолипазу, нарушают целостность мембран эпителиальных клеток. Один из факторов вирулентности *P. intermedia* – способность к связыванию IgG.

F. nucleatum обладает цитотоксическим действием на различные клетки, продуцирует индол, фосфолипазу А, гистолитические ферменты: гиалуронидазу, хондроитинсульфатазу, способен к ферментации простых пептидов. При гибели микроорганизма образуется эндотоксин. Принадлежит к изолированным бактериям из поддесневого зубного налета, составляет 7–10% от общего количества видов изолированных бактерий.

Клеточная стенка *P. micros* вызывает продукцию провоспалительных цитокинов макрофагами [11]. *P. micros* имеют высокие адгезивные свойства к эпителию и эмали зуба, агрегируют с другими бактериями поддесневого налета (бактериоидами и фузобактериями), образуя ассоциации.

Некоторые виды *Eubacterium* ассоциируют с заболеваниями пародонта: при тяжелых формах заболевания пародонта опре-

деляют ассоциации *E. nodatum* и *T. denticola*. Патогенные свойства *Eubacterium spp.* не изучены, есть данные об их аминопептидазной активности.

Aggregatibacter actinomycetemcomitans, *Eikenella corrodens*, *Campylobacter spp.* характерны для форм заболеваний с выраженной деструкцией тканей периодонта, входят в состав зеленого комплекса [10].

Данные микроорганизмы определены как периодонтопатогены, так как имеют следующие свойства: способность к колонизации, к продукции субстанций, которые напрямую инициируют деструкцию тканей, способность преодолевать антибактериальные механизмы защиты хозяина. Среди характеристик, определяющих микроорганизм как этиологический агент заболевания, важными являются его факторы вирулентности. Эти факторы представляют собой либо составные части микроорганизма, либо являются его метаболитами: протеиназы, ЛПС, фимбрии, полисахаридная капсула, гемагглютинины, лейкотоксины, цитотоксины и др. [12].

В организации биопленки значительную роль отводят представителям рода *Actinomyces*, синтезирующих внеклеточные полимеры (гиалуроновую кислоту), которые являются необходимыми для микроорганизмов, неспособных к адгезии.

Большинство бактерий, определенные как патогенные, способные индуцировать механизмы деструкции периодонтальных тканей, являются грамотрицательными анаэробами.

Основная проблема изучения роли анаэробных бактерий в этиологии и патогенезе заболеваний периодонта связана с техническими проблемами культивирования этих видов микроорганизмов. Около 50–60% микрофлоры, вегетирующей в тканях периодонта, относятся к труднокультивируемым видам микроорганизмов. Однако бактериологическое исследование – единственный метод, позволяющий идентифицировать весь спектр бактерий той или иной экологической ниши ротовой полости, а также определить чувствительность к антимикробным средствам.

Цель исследования – изучить видовой состав микрофлоры содержимого периодонталь-

ного кармана пациентов с хроническим периодонтитом.

Методы

В исследование был включен 51 пациент (18 мужчин, 33 женщины) с хроническим периодонтитом (ХП) (диагноз выставлен в соответствии с классификацией Американской академии периодонтологии ААР, 1999) [13] из числа обратившихся в областную стоматологическую поликлинику г. Витебска и на кафедру терапевтической стоматологии ВГМУ. Критерии включения в исследование для пациентов с ХП: 1) отсутствие системных заболеваний, 2) отсутствие системной антибактериальной, иммуномодулирующей и противовоспалительной терапии в течение 6 месяцев перед данным исследованием. Средний возраст пациентов был $41,74 \pm 11,33$ года. Письменное информированное согласие на участие в исследовании было получено от всех обследованных.

Всем включенным в исследование были определены: индекс налета (PI Silness-Loe, 1964) [14], индекс кровоточивости десневой борозды (SBI, Muhleman, 1971) в модификации I. Cowell (1975) [14], периодонтальный индекс (PI Russel, 1956) [15], глубина периодонтальных карманов (измерена градуированным пуговчатым периодонтальным зондом), проведено рентгенологическое исследование (ортопантомография, прицельные дентальные снимки). Данные осмотров заносились в специально разработанную индивидуальную карту обследования.

В ходе клинического исследования все пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа включала 20 пациентов с хроническим периодонтитом легкой степени тяжести, 2-я группа – 21 пациента с хроническим периодонтитом средней степени тяжести, 3-я группа – 10 пациентов с хроническим периодонтитом тяжелой степени тяжести.

В качестве материала для бактериологического исследования использовали содержимое периодонтального кармана. Забор содержимого производили из наиболее глубокого периодонтального кармана в каждом секстанте. Место забора материала изолировали от ротовой жидкости стандартными ватными валиками.

Взятие биоматериала выполняли четырьмя стерильными гигроскопичными бумажными штифтами (№40). Штифт вводили до дна периодонтального кармана и оставляли на 10 секунд. Затем стерильным пинцетом штифты погружали в пробирки с жидкими средами (сахарный бульон для культивирования аэробных и факультативно-анаэробных бактерий, транспортную среду – для анаэробных микроорганизмов).

Забор биоматериала производили в челюстно-лицевом отделении Витебской областной клинической больницы (ВОКБ). Исследуемый материал в течение 5–7 минут доставляли в бактериологическую лабораторию ВОКБ и микробиологическую лабораторию РНПЦ «Инфекция в хирургии». В сопроводительном документе указывали дату забора и рандомизационный код пациента.

Для выделения анаэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов посев осуществляли на среды: Эндо, желточно-солевой агар (ЖСА), кровяной агар. Далее проводилась инкубация в термостате в течение 24–48 часов при $t=35\text{--}37^{\circ}\text{C}$. Через 24 часа оценивали рост колоний на средах. Идентификацию выделенных культур микроорганизмов проводили путем постановки биохимических тестов с использованием коммерческих тест-систем.

Для выделения анаэробов посев осуществляли на чашки со средой Шедлера, которые помещали в анаэроstat с газогенерирующей смесью. Создание анаэробных условий осуществлялось с помощью газогенерирующих пакетов «Genbox anaer» (BioMerieux, Франция). Анаэробные посевы инкубировали в течение 2–3 дней при температуре $35\text{--}37^{\circ}\text{C}$. Изучали рост колоний, выросших на анаэробном агаре. Проводили посев изолированных колоний на среду Шедлера с последующим культивированием в анаэробных условиях и параллельно осуществляли посев на кровяной агар. Из выросших колоний готовили мазки, окрашивали по Граму и микроскопировали. Биохимическую идентификацию всех выделенных анаэробных микроорганизмов осуществляли с помощью тест-систем rapid 32A (BioMerieux, Франция). Автоматизированный учет результатов проводили с использованием микробиологического анализатора АТВ Expression (BioMerieux, Франция).

Оценку количества выросших колоний проводили полуколичественным методом: результат 10^3 КОЕ/мл трактовался нами как «критическое число» микроорганизмов [16].

Полученные результаты представлены в виде доли признака (р, %) и стандартной ошибки доли (Sp, %). Для сравнения внутри группы по изучаемым признакам использовали тесты расхождения: расхождение между двумя размерами. Для сравнения групп по изучаемым признакам вычисляли критерий Фишера. Статистический анализ данных проводили с помощью программ STATISTICA 6, Microsoft office Excel 2003.

Результаты и обсуждение

Бактериологическое исследование микрофлоры периодонтального кармана 51 пациента с хроническим периодонтитом позволило выделить и идентифицировать 195 штаммов микроорганизмов. Выделенные микроорганизмы высевали в концентрации от 10^5 до 10^8 КОЕ/мл. Возможности бактериологической лаборатории, техники выделения, культивирования и идентификации анаэробных микроорганизмов не позволили провести оценку количества каждого из выделенных родов и видов анаэробных микроорганизмов, а также идентифицировать все выделенные штаммы микроорганизмов до вида.

Количество выделенных и частота встречаемости культивированных микроорганизмов в поддесневом налете пациентов с хроническим периодонтитом представлены в таблице 1.

Исследование количества микробных ассоциаций образцов содержимого периодонтального кармана показало, что у 46 человек ($90\pm4,16\%$) микрофлора была представлена 2–5 видами микроорганизмов. Схожие данные о частоте выявления полимикробных образцов из содержимого периодонтальных карманов определены и в других исследованиях [17, 18, 19].

При изучении состава поддесневого налета пациентов с ХП была определена статистически достоверно ($p<0,01$) более высокая частота встречаемости облигатно-анаэробных микроорганизмов ($78,4\pm5,7\%$) по сравнению с факультативно-анаэробными микроорганизмами

Таблица 1

Количество выделенных и частота встречаемости культивированных микроорганизмов в поддесневом налете у пациентов с ХП

Род микроорганизма	Количество случаев абс.	Количество случаев p±Sp %
I Факультативно-анаэробные бактерии	27	52±6,99%
Грамположительные		
1. Грамположительные кокки		
Streptococcus spp.	24	47±6,99%
Streptococcus α-зеленящий	17	33±6,6%
Streptococcus mitis	3	5,88±3,29%
Streptococcus oralis	4	7,84±3,76
Staphylococcus spp.	19	37,25±6,77%
Staphylococcus aureus	13	25,49±6,1
Staphylococcus epidermidis	9	17,6±5,33%
Грамотрицательные		
1. Грамотрицательные палочки		
Enterobacter spp.	5	9,8±4,16%
Enterobacter cloacae	3	5,88±3,29%
Klebsiella pneumoniae	3	5,88±3,29%
II Облигатно-анаэробные бактерии	40	78,4±5,7%
Грамположительные		
1. Грамположительные кокки		
Peptococcus spp.	16	31,37±6,49%
Peptostreptococcus spp	11	21,56±5,76%
Gemella morbillorum	10	19,6±5,56%
Anaerococcus prevoti	6	11,76±4,51%
2. Грамположительные палочки		
Eubacterium spp.	6	11,76±4,51%
Bifidobacterium adolescentis	4	7,84±3,76%
Actinomyces odontolyticus	2	3,92±2,72%
Lactobacillus spp.	1	1,96±1,94%
Propionibacterium propionicus	1	1,96±1,94%
Clostridium bifermentans	2	3,92±2,72%
Грамотрицательные		
1. Грамотрицательные кокки		
Veillonella spp.	1	1,96±1,94%
2. Грамотрицательные палочки		
Prevotella spp	19	37,25±6,77%
Prevotella oralis	12	23,53±5,94%
Prevotella intermedia	4	7,84±3,76
Prevotella melaninogenica	3	5,88±3,29%
Prevotella buccae	1	1,96±1,94%
Fusobacterium nucleatum	10	19,6±5,56%
Treponema denticola	1	1,96±1,94%
Bacteroides spp.	1	1,96±1,94%
Porphyromonas asaccharolytica	1	1,96±1,94%
III Грибы		
Candida albicans	2	3,92±2,72%

(52±6,99%). Микробная биопленка присутствует и в десневой борозде, и в периодонтальном кармане [20], однако при прогрессировании заболеваний периодонта в составе поддесневой биопленки определяют изменение в пропорции микроорганизмов в сторону увеличения количества штаммов анаэробных микроорганизмов и уменьшение факультативно-аэробных и аэробных [19, 21, 22].

Prevotella spp. (37,25±6,77%), *Peptococcus spp.* (31,37±6,49%), *Peptostreptococcus spp.* (21,56±5,76%), *Gemella morbillorum* (19,6±5,56%), *F. nucleatum* (19,6±5,56%) были наиболее часто определяемыми бактериями облигатно-анаэробной микрофлоры. Наши данные по частоте встречаемости представителей анаэробной микрофлоры согласуются с результатами исследования А. Colombo [23], согласно которым *Prevotella spp.* находили у 37±7% пациентов с ХП, *Peptostreptococcus spp.* – у 21±6% пациентов и работой А. Мане [17]. Определяют также и более высокую частоту встречаемости данных микроорганизмов в составе поддесневого налета [24]. Такие вариации могут быть связаны с географическими различиями.

При анализе ассоциаций анаэробной микрофлоры в 42,3% случаев были определены ассоциации *F. nucleatum* и *Prevotella spp.*, *Peptostreptococcus spp.* и *F. nucleatum*, *Peptostreptococcus spp.* и *Prevotella spp.*, *F. nucleatum*, *Prevotella spp.* и *Peptostreptococcus spp.*

Заслуживает внимание выделение бактерий родов *Eubacterium* и *Propionibacterium*, имеющие агрессивные свойства в отношении тканей периодонта за счет гемолитической активности.

В нашей работе бактерии рода *Actinomyces* были выделены только в 3,92±2,72% случаев, что отличается от результатов других исследований [25].

Грамположительные анаэробные кокки родов *Gemella* и *Anaerococcus* не ассоциируют с воспалительными заболеваниями периодонта. Патогенные свойства бактерий *Gemella* и *Anaerococcus* в отношении тканей периодонта не изучены.

В данном исследовании среди выделенной анаэробной микрофлоры грамположитель-

ные бактерии определяли чаще (88,46%), чем грамотрицательные (80,77%), хотя в большинстве подобных исследований находят преимущественное преобладание грамотрицательной микрофлоры [17, 19]. Кроме того, нам не удалось выделить такие периодонтопатогенные виды как *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*.

Среди факультативно-анаэробной микрофлоры наиболее часто (47±6,99%) выделяли род *Streptococcus* (причем *Streptococcus* б-зеленящий обнаруживали чаще всего – 33±6,6%). Стрептококки являются наиболее часто встречающимися представителями резидентной микрофлоры ротовой полости. Микроорганизмы этого рода не обладают патогенными свойствами непосредственно в отношении тканей периодонта, однако создают условия для адгезии периодонтопатогенных микроорганизмов.

Частота встречаемости выделенных родов микроорганизмов поддесневого налета у пациентов с ХП различной степени тяжести представлена в таблице 2.

Результаты многих исследований показывают, что при увеличении глубины карманов значительно возрастает число *Bacteroides spp.*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*, *E. nodatum*, *T. denticola*. В данном исследовании не было определено статистически значимой достоверности в частоте встречаемости выделенных родов микроорганизмов среди клинических групп пациентов с ХП и корреляции между наличием в пробе какого-либо микроорганизма и степенью тяжести заболевания. Однако полученные результаты позволяют обнаружить определенные закономерности. Представители патогенной анаэробной микрофлоры – роды *Prevotella*, *Peptostreptococcus* (Таб. 2) наиболее часто обнаруживались у пациентов с ХП тяжелой степени тяжести. *T. denticola* и *Bacteroides spp.*, ассоциируемые с выраженными деструктивными процессами в тканях периодонта и определяемые в глубоких периодонтальных карманах [26, 27], были выделены только у пациентов с ХП тяжелой степени тяжести (табл. 2).

Из факультативно-анаэробной микрофлоры у пациентов 3-ей группы наиболее часто обнаруживался род *Streptococcus*, что подтверждает роль этих микроорганизмов в сек-

Таблица 2

Частота встречаемости родов микроорганизмов в составе поддесневого налета у пациентов с ХП различной степени тяжести ($p \pm Sp$, %)

Род микроорганизма	Всего у пациентов с ХП (n=51)	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=21)	3-я группа (n=10)
<i>Streptococcus</i>	47±6,99%	35±10,66%	33,3±10,28%	70±14,49%
<i>Staphylococcus</i>	37,25±6,77%	45±11,12%	23,8±9,29%	20±12,65%
Энтеробактерии	9,8±4,16%	15±7,98%	9,52±6,4%	10±9,47%
<i>Prevotella</i>	37,25±6,77%	35±10,66%	33±10,26%	40±15,49%
<i>Peptococcus</i>	31,37±6,49%	35±10,66%	33,3±10,26%	30±14,49%
<i>Peptostreptococcus</i>	21,56±5,76%	25±9,68%	14,28±7,63%	30±14,49%
<i>Gemella</i>	19,6±5,56%	15±7,98%	28,6±9,86%	10±9,47%
<i>Fusobacterium</i>	19,6±5,56%	23,8±9,52%	19±8,56%	10±9,47%
<i>Actinomyces</i>	3,92±2,72%	10±6,7%	0	0
<i>Eubacterium</i>	11,76±4,51%	20±8,94%	9,52±6,4%	0
<i>Bifidobacterium</i>	7,84±3,76%	0	14,28±7,63%	10±9,47%
<i>Lactobacillus</i>	1,96±1,94%	0	4,76±4,64%	0
<i>Propionibacterium</i>	1,96±1,94%	0	4,76±4,64%	0
<i>Veillonella</i>	1,96±1,94%	5±4,87%	0	10±9,47%
<i>Treponema</i>	1,96±1,94%	0	0	10±9,47%
<i>Porphyromonas</i>	1,96±1,94%	0	9,52±6,4%	0
<i>Bacteroides</i>	1,96±1,94%	0	0	10±9,47%
<i>Anaerococcus</i>	13,72±4,82%	15±7,98%	14,28±7,63%	10±9,47%
<i>Clostridium</i>	3,92±2,72%	5±4,87%	4,76±4,64%	0
<i>Candida</i>	3,92±2,72%	0	9,52±6,4%	0

реции адгезинов и организации биопленки. Представители нормальной микрофлоры ротовой полости бактерии рода *Staphylococcus* чаще обнаруживали у пациентов с ХП легкой степени тяжести.

Противоречивые данные получены в результате выделения *Fusobacterium spp.* и *Eubacterium spp. F. nucleatum* чаще (23,8±9,52%) обнаруживали у пациентов с ХП легкой степени тяжести, чем у пациентов тяжелой степени (10±9,47%). Однако большинство исследований указывают на связь *F. nucleatum* с заболеваниями пародонта тяжелой степени, корреляцию *F. nucleatum* с глубиной кармана [28]. *Eubacterium spp.* обнаруживали только у пациентов с ХП легкой и средней степени тяжести.

Микробиологическое исследование дает возможность оценить микробный состав поддесневой биопленки, помочь составлению индивидуального плана лечения, кроме того, позволяет получить информацию о прогрессиру-

вании периодонтита, активных фазах заболевания, эффективности проводимого лечения.

Заключение

1. В поддесневом налете у пациентов с хроническим периодонтитом выявлена высокая распространенность (78,4±5,7%) облигатно - анаэробных микроорганизмов, статистически достоверно ($p < 0,01$) более высокая, чем факультативно-анаэробных и аэробных (52±6,99%).

2. *Prevotella spp.* были наиболее часто определяемыми (37,25±6,77%) микроорганизмами облигатно-анаэробной микрофлоры содержимого пародонтального кармана. Частота выделения *Prevotella spp.* согласуется с результатами большинства ранее проведенных исследований.

3. В подавляющем числе (90±4,16%) случаев микроорганизмы поддесневого налета у пациентов с хроническим периодонтитом выделены в составе ассоциаций, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований

и подтверждает полимикробную природу заболевания.

4. Среди различных клинических групп пациентов, классифицированных по степени тяжести заболевания, не наблюдалось статистически достоверных различий в качественном и количественном составе микрофлоры содержимого пародонтального кармана.

Литература

1. Moore, W.E. The bacteria of periodontal diseases / W.E. Moore, L.V. Moore // *Periodontol* 2000. – 1994. – N 5. – P. 66–77.
2. Socransky, S. S. Evidence of bacterial etiology: a historical perspective / S. S. Socransky, A.D. Haffajee // *Periodontol*. – 2000. – 1994. – Vol.5. – P. 7-25.
3. Haffajee, A. D. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases / A. D. Haffajee, S.S. Socransky // *Periodontol* 2000. – 1994. – N 5. – P. 78–111.
4. Flemming, Th. F. Микробиологическая диагностика маргинального пародонтита / Th. F. Flemming, H. Karch // *Квитэссенция*. – 1998. – Спец. вып.: Пародонтология. – С. 11–15.
5. Drizhal, I. Микробный дентальный налет // *Новое в стоматологии*. – 2001. – Т. 8, № 98. – С. 19–24.
6. Straka, M. Этиопатогенез заболеваний пародонта. Аналитический обзор // *Новое в стоматологии*. – 2000. – Т. 4, № 84. – Ч. 3. – С. 24–54.
7. Bacterial interactions and successions during plaque development / P. E. Kolenbrander [et al.] // *Periodontol*. – 2000. – N 42. – P. 42–79.
8. Associations between microbial species in subgingival plaque samples / S. S. Socransky [et al.] // *Oral Microbiology Immunol*. – 1998. – N 23. – P. 1–7.
9. Zambon, J. J. Periodontal diseases: microbial factors / J. J. Zambon // *Ann Periodontol*. – 1996. – N 1. – P. 879–925.
10. Microbial complexes in subgingival plaque / S. S. Socransky [et al.] // *J. Clin. periodontol*. – 1998. – Vol. 25. – P. 134–144.
11. Tanabe S. Peptostreptococcus micros cell wall elicits a pro-inflammatory response in human macrophages / S. Tanabe, Ch. Bodet, D. Grenier // *Innate Immunity*. – 2007 – Vol. 13. – N 4. – P. 219–226.
12. Darveau, R. P. The microbial challenge in periodontitis / R. P. Darveau, A. Tanner, R. C. Page // *Periodontol* 2000. – 1997. – N 14. – P. 12–32.
13. American Academy of Periodontology. International workshop for a classification of periodontal diseases and conditions // *Ann. Periodontol*. – 1999. – N 4. – P. 1–112.
14. Грудянов, А. И. Заболевания пародонта / А. И. Грудянов. – М.: Мед. информ. агенство, 2009. – 328 с.
15. Дмитриева, А.А. Пародонтит / под ред. А. А. Дмитриевой. – М.: МЕДпрессинформ, 2007. – 504 стр.; ил.
16. Основы клинической микробиологии и иммунологии: учеб.-метод. пособие / А. П. Красильников [и др.]; под ред. А. П. Красильникова. – Минск: Изд-во БГМИ, 1989. – Ч. 2. – 61 с.
17. Mane, A. Role Of Anaerobic Bacteria In Mild, Moderate And Severe Cases Of Chronic Periodontitis / A. Mane // *The Internet Journal of Dental Science*. – 2009. – Vol. 7. – N 1. – P. 1937-8238.
18. Salari, M. H. Rate of cultivable subgingival periodontopathogenic bacteria in chronic periodontitis / M. H. Salari, Z. Kadkhoda // *Journal of Oral Science*. – 2004. – Vol. 46. N 3. – P. 157–161.
19. Microbial flora in orodental infections / Saini [et al.] // *Indian J. of Medical Microbiology*. – 2003. – Vol. 21. – N 2. – P. 111–114.
20. Haffajee, A. D. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases / A. D. Haffajee, S. S. Socransky // *Periodontol*. – 2000. – 1994. – N 5. – P. 78–111.
21. Moore, W.E.C. The bacteria of periodontal disease / W.E.C. Moore, L.V.H. Moore // *Periodontol*. – 2000. – 1994. – N 5. – P. 66–77.
22. Mane, A. K. Anaerobic Bacteria in Subjects with Chronic Periodontitis and In Periodontal Health / A. K. Mane, A. P. Karmarkar, R. S. Bharadwaj // *J Oral. Health. Comm. Dent*. – 2009. – Vol. 3. – N 3. – P. 49–51.
23. Identification of oral bacteria associated with crevicular epithelial cells from chronic periodontal lesions / A. Colombo [et al.] // *J. Med. Microbiol*. – 2006. – N 55. – P. 609–615.
24. Porphyromonas gingivalis, Bacteroides forsythus and other periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction / A. J. Van Winkelhoff [et al.] // *J. Clin. Periodontol*. – 2002. – N 29. – P. 1023–1028.
25. Распространенность бактериальных видов поддесневой биопленки у пациентов с заболеваниями пародонта / А. В. Люговская [и др.] // *Медицина*. – 2009. – № 4. – С. 72–75.
26. Association of Bacteroides forsythus and a novel Bacteroides phylotype with periodontitis / E. J. Leys [et al.] // *J. Clin. Microbiol*. – 2002. – N 40. – P. 821–825.
27. Communication among oral bacteria / P. E. Kolenbrander [et al.] // *Microbiol Mol Biol Rev*. – 2002. – N 66. – P. 486–505.
28. Видовой состав анаэробной микрофлоры пародонтального кармана в зависимости от стадии пародонтита / Н. В. Зырянова [и др.] // *Стоматология*. – 2009. – № 4. – С. 43–47.

Поступила 06.12.2011 г.

Принята в печать 02.03.2012 г.

ОСТЕОИНТЕГРИРУЮЩИЕ МАТЕРИАЛЫ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

МАРЧЕНКО Е.И., ЧУХРАЙ И.Г., БАЙТУС Н.А.

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Резюме. Статья посвящена использованию остеоиндуктивных и остеокондуктивных препаратов в терапевтической стоматологии. Дана характеристика состава, свойств, способа получения и механизма действия остеопластических материалов. Перечислены возможности и перспективы использования конкретных остеорегенерирующих материалов при заболеваниях апикального и маргинального периодонта, а также при их сочетанной патологии.

Ключевые слова: периодонт, остеопластический материал, трикальцийфосфат, гидроксипатит.

Abstract. This article is devoted to the use of osteoinductive and osteoconductive preparations in restorative dentistry. The characteristic of composition, properties, the technique of making and the mechanism of action of osteoplastic materials is given. Possibilities and prospects of the use of concrete osteoregenerating materials in the diseases of apical and marginal periodontium, as well as in their combinative pathology are also enumerated.

Воспалительно-деструктивные заболевания апикального и маргинального периодонта характеризуются высокой распространенностью и интенсивностью у населения Республики Беларусь. По результатам собственных исследований установлено, что на фоне высокой (94,5%) частоты встречаемости болезней пародонта у пациентов по обращаемости в возрасте от 18 до 89 лет распространенность деструктивных форм апикальных периодонтитов регистрируется в среднем более чем у половины обследованных. Кроме

того, каждый третий пациент, страдающий пародонтитом средней и тяжелой степени тяжести, имеет несколько зубов с деструктивными изменениями в области апикального периодонта. Сочетанная (пародонто-периодонтологическая) патология у таких больных характеризуется агрессивным течением как в области верхушки корня зуба, так и в пародонте. Активные инфекционно-воспалительные и деструктивные изменения в этих структурах приводят к быстрой потере зубов, нарушению функций жевания и речи, дисфункции других органов и систем. Отмечается сенсбилизация и инфицирование организма, нередко меняется психологический статус пациента [1-3, 6, 10-16, 19]. Данная категория боль-

Адрес для корреспонденции: 220123, г. Минск, ул. М.Богдановича, д.139а, кв.78. Тел. моб.: +375 (29) 502-77-59, e-mail: marchenko_ei@mail.ru – Марченко Е.И.

ных является наиболее сложной для проведения консервативной терапии. В то же время опыт лечения таких пациентов свидетельствует о недостаточной эффективности традиционных мероприятий, которые зачастую направлены только на нейтрализацию патогенной микрофлоры. С этой целью местно используются антисептические средства, в ряде случаев назначается общее лечение антибактериальными препаратами. Меньше внимания уделяется стимуляции репаративных процессов в костной ткани. На фоне угнетения факторов местной иммунной защиты восстановление утраченных тканей представляется особенно актуальным. Длительные клинические наблюдения за пациентами с эндодонтической патологией и пародонтитами указывают на необходимость применения остеорегенерирующих препаратов.

В связи с выше изложенным, научный и практический интерес представляют новые биологически активные остеопластические материалы, предназначенные для эндодонтического лечения. С этой целью возможно использование специальных форм уже известных препаратов данной фармакологической группы, применяемых в челюстно-лицевой хирургии.

Целью настоящего исследования является систематизация информации о составе и основных свойствах остеопластических препаратов и возможностях их клинического применения.

Состав и структура остеопластических материалов

Остеопластические материалы, предназначенные для использования в терапевтической стоматологии, относятся к группе биоактивных средств, которые могут включаться в метаболические процессы костной ткани.

Биологическая активность - это способность синтетического материала активно взаимодействовать и образовывать с окружающими тканями непосредственную связь, проявляя остеокондуктивные и (или) остеоиндуктивные свойства. Остеокондуктивные препараты стимулируют остеобластическую актив-

ность окружающей кости с последующей резорбцией и замещением новообразованной костной тканью, являясь пассивным матриком для новой кости. Остеоиндуктивные материалы способны привлекать из окружающих некостных тканей мезенхимальные клетки и индуцировать их дифференцировку в остеобразующие (хондроциты, остеобласты), вызывают цементагенез и рост периодонтальной связки [17]. Возможно сочетание в одном препарате остеокондуктивных и остеоиндуктивных свойств.

Основным компонентом остеопластических материалов (ОПМ), используемых в терапевтической стоматологии, является синтетический ортофосфат кальция – гидроксипатит (ГА). В качестве дополнительных ингредиентов в состав препаратов вводят трикальцийфосфат (ТКФ), коллаген, факторы роста, а также антибактериальные и кортикостероидные препараты.

Гидроксипатит является главным неорганическим компонентом кости, эмали и дентина зубов человека. На его долю приходится от 50 до 60% от массы всей костной ткани. Структурно ГА представлен преимущественно кристаллами и, в меньшей степени, - коллоидными растворами (аморфным фосфатом кальция (АФК)). Кристаллы костного ГА полиморфны и могут иметь форму игл или пластин различной толщины (1,5-5 нм) ширины (20 нм) и длины (40-60 нм). Молодые кристаллы апатитов эмали имеют форму ленты толщиной 15 нм. Зрелые кристаллы представлены гексагонально-призматическими образованиями. Встречаются кристаллы в форме иглы, ланцета, балки, штанги. Объем кристаллов эмали в 200 раз превосходит таковой дентина. Каждый кристалл ГА покрыт гидратной оболочкой толщиной около 1 нм, которая препятствует адгезии веществ к поверхности кристалла и их проникновению внутрь. В телах эмалевых призм кристаллы расположены почти параллельно длинной оси. Угол наклона может колебаться от 5 до 40° и увеличивается по направлению к периферии призмы. В межпризменном пространстве этот угол приближается к 90°. В результате такого расположения кристаллов на продольном срезе призмы

приобретают перистый вид. Кристаллы кости ориентированы таким образом, что их продольная ось параллельна оси фибрилл [1, 9].

Химическая формула ГА кости представлена ниже:



Соотношение Ca/P в минеральной фазе костной ткани колеблется от 1,37 до 1,67 [16-18]. Кроме того, минеральный компонент кости содержит примеси ионов фтора, магния, натрия, CO₃ и др. Все перечисленные анионы и катионы имеют большое значение для физиологии костной ткани. Так, карбонат-ионы увеличивают степень резорбции кости с участием внеклеточных жидкостей организма. С возрастом содержание карбонат-иона в костном ГА увеличивается и может вызывать снижение механической прочности костей у пожилых людей.

Способ получения фосфатов кальция и их свойства

В естественных условиях ГА образуется в результате процесса, протекающего в вакуолях остеобластов и остеоцитов, при участии фосфолипаз и фосфатаз. По мере роста кристаллов вакуоли отпочковываются в экстрацеллюлярное пространство, где из них выходит ГА. За счет адсорбции фосфатов кальция из окружающего лабильного слоя или непосредственно из тканевой жидкости ГА продолжает увеличиваться в размерах.

Аморфный фосфорнокислый кальций является продуктом деятельности остеобластов и остеоцитов. Предполагается, что существуют два механизма образования АФК. В первом случае происходит накопление данного вещества внутри клетки в виде гранул, которые затем секретируются в межклеточное пространство. Другой путь связан с переходом свободного или связанного с органическими компонентами кальция через мембрану в межклеточное пространство. АФК является источником ионов кальция для ГА. Между ними существует динамическое равновесие, зависящее от возраста, пола, содержания витамина D, микроэлементов, гормонов и дру-

гих факторов. При этом фосфорнокислый кальций является более растворимой и биологически активной субстанцией, чем ГА.

Основным органическим компонентом кости является коллаген 1 типа (25%), его содержание в органическом матриксе достигает 95%. Коллаген тесно взаимодействует с межклеточным веществом и кристаллическими молекулами гидроксиапатита, образуя сложную биомеханическую систему. Вместе с ГА коллаген определяет прочность, упругость, жесткость костной ткани, её устойчивость к нагрузкам и деформациям. Активные гидроксильные и карбоксильные группы коллагена служат первичными центрами кристаллизации и обеспечивают процесс отложения минеральных составляющих. Коллагеновые волокна синтезируются остеобластами, фибробластами, гладкомышечными клетками, эпителием.

В промышленных условиях фосфаты кальция в виде мелкокристаллического порошка чаще всего получают путем осаждения из водных растворов при pH > 6. Форма кристаллов может быть самой разнообразной: стержни, иголки, округлые частицы, тонкие пластины. Осажденный ГА кальция является наиболее перспективным биodeградируемым заменителем костной ткани и носителем лекарственных веществ. Однако существенным недостатком всех материалов на основе ГА является малая резорбируемость в физиологической среде с pH = 7,3. В частности, растворимость ГА кальция меньше растворимости других ортофосфатов кальция - монокальция фосфата, тетракальция фосфата, α- и β-трикальция фосфата. Поэтому для повышения биологической активности ГА комбинируют с активно растворимыми фосфатами кальция (например, ТКФ).

В эксперименте инкубация синтетического ГА с культурой костномозговых клеток, макрофагов и фибробластов приводит к дифференцировке этих клеток в зрелые остеобласты. Частицы ГА растворяются в межклеточной жидкости и высвобождают ионы кальция, которые являются пластическим материалом для костных клеток, а также регулируют начало транскрипции m-pnk и синтез белка. Рядом

исследователей установлена прямо пропорциональная зависимость активности синтетического ГА от величины удельной поверхности его частиц. Доказано, что применение мелкодисперсных (особенно нанокристаллических) форм синтетического ГА с увеличенной суммарной площадью поверхности его частиц более перспективно [8]. Химическая структура таких препаратов имеет некоторые особенности. В частности, решетка нанокристаллического ГА не сформирована, в ней присутствует система водородных связей, которая способна активизировать кристаллогидратную воду и ОН-группы. За счет этого облегчаются взаимодействия и обменные процессы ГА с тканями, быстрее происходит диффузия ионов кальция и фосфора в биологическую среду.

В эксперименте установлено, что уже через 7 суток после введения нанокристаллического гидроксиапатита в костные дефекты нормализуется тканевой гомеостаз. Достоверно увеличивается частота образования одиночных кровеносных сосудов в пристеночных областях дефектов. В 1,5-2,5 раза уменьшается уровень альтеративных изменений, степень выраженности некроза тканей. Через 14 суток интенсивная реваскуляризация отмечается в более чем 70% случаев [7].

Для повышения биоактивности ГА комбинируют с коллагеном I типа. Такие материалы получают в результате осаждения кристаллов ГА из растворов, имеющих состав межтканевой жидкости, на коллагеновые волокна. Расстояние между волокнами коллагена определяет размер растущих кристаллов апатита.

Несмотря на то, что композиты ГА–коллаген не имеют структурной организации костной ткани, по химическому составу они соответствуют реальной кости и являются источником минеральных и органических веществ для костных клеток. Однако, ни коллаген, ни ГА не обладают прямым остеиндуцирующим эффектом. Главными функциями коллагена в системах тканевой инженерии являются образование трехмерной объемной матрицы, доступной для заселения полипотентными клетками (ПК), способными к остеогенной дифференцировке, и удержание (ад-

гезия) этих клеток при посредстве неколлагеновых белков костной ткани (НБК), аффинных к коллагену и ПК.

Перспективным направлением является включение в композиции остеопластических материалов костных рострегулирующих факторов (КРФ), которые выделяют из костной ткани крупного рогатого скота. КРФ способны не только регулировать пролиферацию, дифференцировку остеогенных клеток, но и прочно связываться с минералом и коллагеном кости, привлекать полипотентные клетки в костный дефект.

В состав некоторых остеопластических материалов вводят антибактериальные препараты и глюкокортикоиды.

В эксперименте и клинике доказано отсутствие токсических и воспалительных реакций тканевых структур в области введения композиционных остеопластических материалов на основе ГА. Основная часть синтетического ГА резорбируется в течение 6–10 месяцев.

Остеопластические препараты на основе гидроксиапатита

В Институте неорганической химии НАН Республики Беларусь синтезирован биоактивный нанокристаллический ГА на водной основе - «Гель гидроксиапатита». Размеры частиц ГА варьируют от 16 до 30 нм и имеют сферическую форму. Препарат содержит также около 18% трикальцийфосфата. Материал относится к фармакотерапевтической группе «препараты кальция» и предназначен для использования в хирургической стоматологии с целью введения в дефект костной ткани [7]. Возможно применение геля в клинике терапевтической стоматологии при лечении деструктивных форм периодонтитов (рационализаторское предложение №4 от 16.03. 2011 «Способ лечения апикального периодонта»).

НПО «Полистом» (РФ) предлагает остеопластический материал «Гидроксиапол» на основе гидроксиапатита и трикальцийфосфата. Препарат выпускается в виде порошка и гранул с размером частиц ГА от 0,005 до 40-60 мкм. «Гидроксиапол» показан для исполь-

зования в эндодонтии и хирургической стоматологии.

Также НПО «Полистом» (РФ) производит композитные остеопластические материалы, состоящие из ГА и коллагена I типа – препарат «КоллапАн». Материал представляет собой однородную композицию наночастиц ГА размером 20 нм и коллагена I типа с антимикробными средствами (линкомицином, метронидазолом и т.д.). «КоллапАн» выпускается в виде гранул, пластин, геля на водной основе и рекомендован для использования в хирургической стоматологии, может применяться в терапевтической стоматологии для лечения деструктивных форм периодонтитов [14].

Этим же производителем предложен «ТрАпекс – Гель», состоящий из наночастиц гидроксиапатита (размер частиц от 11 до 37 нм), трикальцийфосфата, оксида цинка с комбинацией антимикробных и противовоспалительных составляющих (метронидозола, линкомицина, дексаметозона). Форма выпуска – стерильная паста в шприце с иглой 2×1,0 мл (2×1,5 мл). Материал предназначен для временного пломбирования корневых каналов при лечении деструктивных форм хронического апикального периодонтита и зубов с несформировавшимися корнями [5].

Серия остеопластических материалов под общим названием «Индост», («Полистом», РФ) представляют собой варианты композиций гетерофазного фосфата кальция и коллагена I типа, модифицированных включением в их состав комплекса факторов роста. Препараты выпускаются с размером частиц 100 мкм и соотношением гидроксиапатит-трикальций фосфат как 7 к 3 или 5 к 5. Формы выпуска – гранулы, губка, пластины, гель на водной основе. Материалы «Индост» рекомендуются для использования в хирургической стоматологии, а также для лечения деструктивных форм периодонтитов консервативным методом [4].

Остеопластический препарат «Остим – 100» («Остим», РФ) содержит частицы гидроксиапатита размером 0,05 мкм с удельной поверхностью частиц 100–150 м²/г. Форма выпуска – 5%, 10%, 18%, 30% и 45% суспензия

на водной основе. Материал показан для использования в хирургической стоматологии и терапевтической – для пломбирования корневых каналов при лечении деструктивных форм хронического апикального периодонтита.

Гидроксиапатит используется и для консервативного лечения заболеваний маргинального периодонта в системе Vector (DURRDENTAL, Германия). Средний размер частиц ГА – менее 10 мкм. Препарат выпускается в виде суспензии на водной основе, предназначен для обработки периодонтальных карманов и полирования поверхности корня зуба.

Заключение

Таким образом, препараты на основе гидроксиапатита являются перспективными материалами для лечения сочетанных заболеваний периодонта и пародонта, сопровождающихся деструкцией костной ткани. Их применение позволит повысить эффективность терапевтического воздействия при эндодонто-пародонтальных поражениях.

Литература

1. Гистология: учебник. – 2-е изд. перераб. и доп. / под ред. Э.Г. Улумбекова, Ю.А. Чельшева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 672 с.
2. Григорьянц, Л.А. Применение остеопластических материалов при хирургическом лечении больных с радикулярными кистами, прорастающими в верхнечелюстной синус и полость носа / Л.А. Григорьянц // Клиническая стоматология. – 1998. – № 3. – С. 36-38.
3. Данильченко, С.Н. Структура и свойства апатитов кальция с точки зрения биоминералогии и биоматериаловедения (обзор) / С.Н. Данильченко // Вестник СумДУ. Сер. Физика, математика, механика. – 2007. – №2. – С. 49.
4. Десятниченко, К.С. Тенденции в конструировании тканеинженерных систем для остеопластики / К.С. Десятниченко, С.Г. Курдюмов // Клеточная трансплантация и тканевая инженерия. – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 62-68.
5. Дуров, В.М. Оценка эффективности лечения деструктивных периодонтитов остеопластическим материалом ТрАпекс – гель / В.М. Дуров, А.В. Дурова, К.С. Десятниченко // Стоматология. – 2011. – №1. – С.30-33.
6. Сравнительная характеристика стимуляторов репаративного остеогенеза в заболеваниях тканей пародонта / В.П. Зуев [и др.] // Стоматология. – 1996. –

- №5. – С.31-34.
7. Коваленко, А.Ю. Общая и местная реакция на имплантацию препарата «Гель Гидроксиапатита» при ложных суставах и длительно не срастающихся переломах трубчатых костей / А.Ю. Коваленко, О.П. Кезля // Медицина. – 2010. – №1. – С.91-94.
 8. Гель гидроксиапатита – новое средство для стимуляции остеогенеза: технология производства и опыт клинического применения в травматологии и стоматологии / В.К. Крутько[и др.] // Медицинские новости. – 2009. – №1. – С. 60-62.
 9. Луцкая, И.К. Гистология зуба / И.К. Луцкая // Совр. стоматология. – 2006. – №4. – С. 37-43.
 10. Модина, Т.Н. Концепция «интеллектуальности» или информативности имплантированных материалов в пародонтологической хирургии / Т.Н. Модина, М.В. Болбат, В.А. Михайлова // Клин.стоматология. – 2007. – № 1 (41). – С. 50-52.
 11. Модина, Т.Н. Тканевая инженерия в комплексном лечении пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом / Т.Н. Модина, М.В. Болбат, И.Р. Ганжа // Dentalmarket. – 2007. – № 2. – С. 23-26.
 12. Модина, Т.Н. Новые технологии в комплексном лечении пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом / Т.Н. Модина, С.С. Молькова, Н.А. Копылова // Пародонтология. – 2005. – № 1 (34). – С. 46-49.
 13. Современные технологии использования остеопластического материала в комплексе с обогащенной тромбоцитами плазмой для закрытия костных дефектов при деструктивных процессах в тканях пародонта / Т.Н. Модина [и др.] // Пародонтология. – 2004. – № 3 (32). – С. 50-53.
 14. Моисеенко, С.А. Практическое использование препарата «Коллапан» в эндодонтическом лечении периодонтита / С.А. Моисеенко, М.Е. Абрамова, Р.Ш. Асватуллин // Эндодонтия today. – 2010. – № 1 – С. 57-58.
 15. Регенерация костно-хрящевых повреждений в коленном суставе после пластики композитным материалом на основе гидроксиапатита и коллагена / Ю.Э. Питкевич[и др.] // Биоматериалы. – 2007. – № 8. – С. 3-7.
 16. Cancedda, R. Tissue engineering and cell therapy of cartilage and bone / R. Cancedda, B. Dozin, P. Giannoni, R. Quarto // Matrix Biology. – 2003. – P. 81-91.
 17. Gross, K.A. Biomedical Application of Apatites/ K.A. Gross, C.C. Berndt // Phosphates: geochemical, geobiological and materials importance. Series: Reviews in mineralogy and geochemistry. – 2002– Volume 48. – Mineralogical Society of America, Washington. – P. 631-672.
 18. Hench, L.L. Third-Generation Biomedical Materials/ L.L. Hench, J.M. Polak // Science. – 2002. – P. 1014-1017.
 19. Hossain, M.Z. Biologic responses of autogenous bone and beta-tricalcium phosphate ceramics transplanted into bone defects to orthodontic forces / M.Z. Hossain, S. Kyomen, K. Tanne // J. Cleft. Palate Craniofac. – 1996. – № 33 (4). – P. 277-283.

Поступила 29.02.2012 г.
Принята в печать 02.03.2012 г.

© ДЕВЯТЫХ С.Ю., 2012

СОДЕРЖАНИЕ И СТРУКТУРА ОБРАЗА-СТЕРЕОТИПА «ПАЦИЕНТ» У ВЫПУСКНИКОВ МЕДИЦИНСКОГО КОЛЛЕДЖА

ДЕВЯТЫХ С.Ю.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра психологии и педагогики*

Резюме. На эмпирическом материале выявлена структура и содержание стереотипа «пациент» у выпускников медицинского колледжа. Показано, что образ пациента нагружен перцептивными маркерами, обозначающими негативные эмоциональные состояния, что может детерминировать восприятие пациента медицинскими сестрами в целом негативно. Акцентируется внимание на необходимости развития социально-перцептивных умений работников здравоохранения.

Ключевые слова: медицинский персонал, медицинские сестры, пациент, социальная перцепция, социальные стереотипы.

Abstract. On the basis of empirical material the structure and content of the stereotype «patient» in the graduates of medical college were revealed. The image of a patient was shown to be loaded with perceptive markers designating negative emotional conditions that as a whole can determine the negative perception of a patient by nurses. The attention is focused on the necessity to develop social and perceptive abilities of public health workers.

Сестринское дело – это искусство и наука, требующие понимания и приобретения специальных умений, основанных на знаниях и технологиях, разработанных как на базе гуманитарных, так и естественных наук. Успех профессиональной деятельности медицинской сестры зависит не только от ее узкопрофессиональных знаний, но и от ее умения общаться с пациентом. Хотя взаимодей-

ствие между пациентом и медицинским работником во многом определяется индивидуальными особенностями больного, включая и особенности его психики, основная ответственность за их характер все же лежит на медицинском работнике. Он обязан, выстраивая свои взаимоотношения с пациентом, учитывать особенности его личности, его текущее психическое состояние.

Особое значение здесь приобретают те отношения, которые складываются между пациентом и медицинским работником, поскольку эффективность лечения во многом зависит от доверия, которое больной испыты-

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра психологии и педагогики. Тел.раб.: 8 (212) 21-21-82, e-mail: devyatykh@mail.ru – Девятых С.Ю.

вает к медицинскому работнику, поэтому прямой обязанностью медицинского работника (врача, сестры) является преодоление психологических преград в общении с больным, создание атмосферы участия и сочувствия.

В реализации социального поведения человека большое значение имеют образы-стереотипы, которые складываются в сознании участников социального взаимодействия. Выполняя ориентировочно-коррекционную функцию, они способствуют закреплению наиболее адекватных черт и линий поведения.

По своему содержанию стереотипы являются образами-представлениями с неустойчивыми границами, и лишь вербально выраженная оценка формирует четкое мнение о свойствах данного класса социальных объектов [3]. Важным свойством стереотипа выступает его эмоциональное наполнение; оно является ведущим как в формировании стереотипа, так и в его функционировании, при оценке и отнесении воспринимаемого социального объекта к определенной категории, и, соответственно, при выработке определенной линии поведения к носителю свойств, заданных в стереотипе [2]. Источниками социальных стереотипов выступают как знания, выработанные обществом, так и собственный опыт, полученный в личном общении и проверенный на практике. Выдвигая критерии стереотипа, человек всегда основывается на этих знаниях, которые, однако, не всегда отличаются адекватностью [1].

На сегодняшний день нет специальных исследований, выполненных на отечественных выборках испытуемых, посвященных стереотипам пациента у медицинских работников среднего звена. В этой связи, учитывая значимость этих социально-психологических образований в организации поведения в диаде «медицинская сестра – пациент», мы ставили перед собой цель выявить их содержание и структуру у выпускников медицинского колледжа.

Методы

Сбор эмпирического материала был осуществлен нами в мае 2010 года на базе Пинского государственного медицинского кол-

леджа. В исследовании приняли участие 65 девушек в возрасте 21-23 года, обучавшихся на выпускном курсе указанного колледжа по специальности «сестринское дело». В качестве инструмента исследования использовалась проективная методика «Порождения прилагательных». Испытуемым было предложено записать не менее десяти прилагательных (слов, их заменяющих), при помощи которых они могли бы описать такой социальный объект, как «пациент». Алгоритм выявления содержания и структуры образа «пациент» осуществлялся поэтапно. На первом этапе материал, полученный при помощи проективной методики, был подвергнут процедуре контент-анализа. На втором этапе эксперимента методами корреляционных плед и ближайшего соседа устанавливались связи между выделенными группами (единицами контент-анализа). Все расчеты выполнялись в статистическом пакете для социальных наук SPSS.

Результаты и обсуждение

Контент-анализ позволил выделить семь категорий прилагательных, при помощи которых испытуемые описывали понятие «пациент»:

- во-первых, прилагательные, в которых раскрывается физический статус пациента: больной, болезнь, боль, худой, инфекция, заразный, опасный (для окружающих), нездоровый, ослабленный, лихорадка, муки;

- во-вторых, прилагательные, в которых представлен социальный статус пациента: нетрудоспособный, лежачий, тяжелый;

- в-третьих, прилагательные, раскрывающие психический статус пациента: страх, нужда, стресс, переживание, беспомощность, грустный, беззащитный, ожидающий выздоровления, безразличный, страдающий, агрессивный, вялый, пассивный, немогущий, подавленный, жалобный, унылый, требовательный, одиночество, терпение, безынициативный, раздражительный, нервный, уныние, переживание, злость, ужас, слезы, гнев, беззащитный, апатичный, капризный, обеспокоенный, сонливый, боязливый, нуждающийся,

несчастный, недовольный, огорченный, угрюмый, обделенный;

– в-четвертых, прилагательные, представляющие предполагаемый эмпатийный ответ со стороны испытуемых по отношению к социальному объекту «пациент»: человечность, сопереживание, жалость, сочувствие, милосердие, уважение, понимание, внимание;

– в-пятых, прилагательные, раскрывающие предполагаемый действенный ответ со стороны испытуемых по отношению к пациенту: поддержка, забота, помощь, внимание, уход, лечение, процедуры, уколы, лабораторные исследования, операция, перевязки, инъекции, обследования;

– в-шестых, слова, обозначающие «интерьер» профессиональной деятельности медицинского работника: больница, палата, таблетки, капельница, шприц, тонометр, каталка, кровать, белый халат, история болезни;

– в-седьмых, слова, обозначающие персоналии: медицинский работник, врач, сестра, родственники.

Количественное распределение прилагательных и слов, их заменяющих, по выделенным категориям контент-анализа представлено в таблице.

Итак, согласно данным контент-анализа, пациент – это человек, находящийся в состоянии нездоровья (больной), которое препятствует ему нормально функционировать в качестве работника (субъекта социальных отношений), остро переживающий свое состояние, нуждающийся и ожидающий проявления эмпатии и специализированной помощи в

условиях специального медицинского учреждения со стороны специально подготовленных для этих целей специалистов. Обратим внимание: образ пациента «нагружен» прилагательными, обозначающими негативные эмоциональные состояния; они составляют почти половину всех высказываний, что, как мы полагаем, может выступать в качестве фактора, организующего восприятие пациента в целом негативно.

На втором этапе эксперимента матрица интеркорреляций, отражающая связи и отношения между выделенными в процедуре контент-анализа категориями означенного стереотипа, была подвергнута структурно-содержательному анализу. Метод ближайшего соседа, что некоторые группы признаков объединяются в блоки вокруг своеобразных ядер – категорий, замыкающих на себе наибольшее число корреляционных связей. Можно говорить о трех таких блоках (рис. 1).

Центр первого – категория «психический статус» - хотя и имеет непосредственное отношение к личности самого пациента, находится в отрицательных корреляционных связях с категориями, описывающими процессуальную сторону взаимодействия в диаде «пациент – медицинская сестра»: «эмпатийный ответ», «действенный ответ», «профессиональный интерьер». Центр второго блока – категория «действенный ответ» непосредственно не описывает самого пациента, но представляет профессиональный ответ медицинского работника. Она положительно коррелирует с такими категориями, как

Таблица

Содержание образа-стереотипа «пациент» у выпускников медицинского колледжа

Наименование компонента	Объем, в %
Физический статус	16,3
Социальный статус	2,9
Психический статус	48,7
Эмпатийный ответ	14,2
Действенный ответ	8,2
Профессиональный интерьер	9,0
Персоналии	0,7

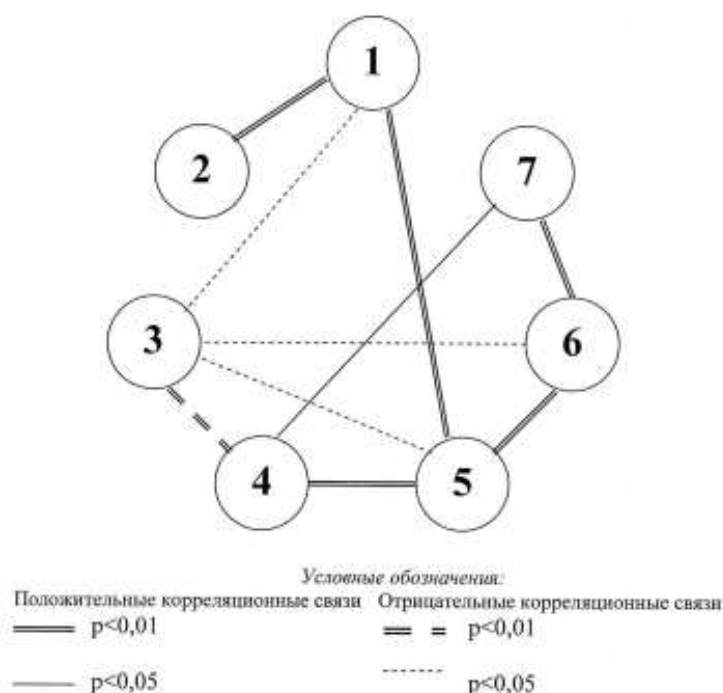


Рис. 1. Структура образа-стереотипа «пациент» у выпускников медицинского колледжа. Компоненты структуры: 1 – физический статус; 2 – социальный статус; 3 – психический статус; 4 – эмпатийный ответ; 5 – действенный ответ; 6 – профессиональный интерес; 7 – персоналии.

«эмпатийный ответ» и «профессиональный интерес». Третий блок, центр которого – категория «физический статус», так же, как и первый, представляет собой характеристику непосредственно пациента. Здесь прослеживается сильная положительная корреляционная связь с категорией «социальный статус» и средняя по силе отрицательно направленная корреляционная связь с категорией «психический статус». А это может быть свидетельством того, что восприятие пациента как больного (т.е. нуждающегося в медицинской помощи) детерминируется наличием у него формально выраженных и визуально наблюдаемых признаков болезни.

Рассмотрим корреляционные отношения между центрами блоков, описывающих непосредственно личность пациента. Как видим, категория «физический статус» положительно коррелирует с категорией «действенный ответ» и отрицательно – с категорией «психический статус», которая, в свою очередь, отрицательно коррелирует с категорией «действенный ответ». А это значит, что и физи-

ческий статус пациента (формальные признаки болезни) и его психический статус (испытываемые им переживания в связи с состоянием нездоровья) могут как снижать, так и усиливать результативность (объем оказываемых и оказанных медицинских услуг) профессионального воздействия медицинского работника. Иначе говоря, негативные психические состояния, переживаемые пациентом по факту своего заболевания, воспринятые медицинским работником (в данном случае – медицинским работником среднего звена) снижают или задерживают профессиональный ответ последнего, а физические признаки болезни (визуально наблюдаемые у пациента) его (медицинского работника) могут стимулировать, усиливать его профессиональный ответ. Это подтверждает вывод, полученный на первом этапе исследования: негативные психические состояния, переживаемые пациентом, детерминируют его восприятие медицинским работником в целом негативно.

Полученные данные актуализируют необходимость специальной социально-психо-

логической подготовки медицинских работников, направленной на развитие у них установок эмпатичного восприятия, нацеленных на развитие их социально-перцептивного потенциала, который, на наш взгляд, должен включать не только набор формализованных критериев болезни / здоровья, но и маркеры психических состояний пациента.

Заключение

1. Социальные стереотипы, складывающиеся у участников социального взаимодействия, выполняют ориентировочную функцию, способствуя закреплению определенных линий социального взаимодействия. Стереотипы пациента у выпускников медицинского колледжа имеют негативную нагрузку, что может организовывать восприятие пациента медицинскими работниками среднего звена в целом негативно.

2. Негативные психические состояния, переживаемые пациентом и воспринимаемые медицинским работником, могут снижать или задерживать профессиональный ответ на болезнь.

3. Необходима организация социально-психологической подготовки медицинских работников среднего звена, нацеленная на развитие эмпатийных тенденций их профессионального восприятия как личности пациента, так и ситуации социального взаимодействия с ним в целом.

Литература

1. Артемьева, Е.Ю. Об описании структуры перцептивного опыта / Е.Ю. Артемьева // Вестник МГУ. Серия XIV. Психология. – 1977. - № 2. – С. 12-18.
2. Куницына, В.Н. Межличностные отношения: Учебник для вузов / В.Н. Куницына, Н.В. Казаринова, В.М. Погольша. – СПб.: Питер, 2001. – 544 с.
3. Русина, Н.А. Изучение оценочных эталонов с помощью семантических измерений / Н.А. Русина // Вопросы психологии. – 1981. - № 5. – С. 95-105.

*Поступила 27.01.2012 г.
Принята в печать 02.03.2012 г.*

СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННАЯ (TAKOTSUBO) КАРДИОМИОПАТИЯ

МАКАРЕНКО Е.В.*, ПИМАНОВ С.И.*, ЧУПАХИНА О.П.**,
ШИЛЕНКО А.В.**, КУТЬКО С.Е.**, ПИЛАНТ Д.А.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра терапии №2 ФПК и ПК,*
УЗ «Витебская областная клиническая больница»**

Резюме. В статье приводятся литературные данные и описание случая стресс-индуцированной (takotsubo) кардиомиопатии, характеризующейся преходящей систолической дисфункцией верхушечных и/или средних сегментов левого желудочка с гиперкинезом базальных сегментов, напоминающего по клиническим проявлениям и электрокардиографическим признакам инфаркт миокарда, но при отсутствии атеросклеротического поражения коронарных сосудов.

Ключевые слова: стресс-индуцированная кардиомиопатия, кардиомиопатия takotsubo, клинический случай.

Abstract. The article presents literature data and a case report of stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy characterized by transient apical systolic dysfunction and / or midsegments of the left ventricle with hyperkinesis of the basal segments, similar in clinical manifestations and electrocardiographic signs to myocardial infarction, but in the absence of obstructive coronary artery disease.

В литературе последних лет всё чаще появляются описания своеобразного кардиологического синдрома, характеризующегося преходящей систолической дисфункцией верхушечных и/или средних сегментов левого желудочка (ЛЖ) с гиперкинезом базальных сегментов ЛЖ и напоминающего по клиническим проявлениям и электрокардиогра-

фическим признакам инфаркт миокарда при отсутствии атеросклеротического поражения коронарных артерий и гемодинамически значимых стенозов, способных привести к дисфункции ЛЖ [1, 7, 14, 16, 18, 24].

Этот синдром имеет ряд названий: синдром «разбитого сердца», стресс-индуцированная кардиомиопатия (КМП), стрессовая КМП, транзиторное катехоламиновое оглушение, преходящее шарообразное расширение верхушки левого желудочка (ЛЖ), ампульная (амфороподобная) КМП, синдром транзиторной дисфункции ЛЖ (transient left ventricular

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра терапии №2 ФПК и ПК, тел. 8 (0212) 22-19-97 – Макаренко Е.В.

dysfunction syndrome). Наиболее часто при описании этой кардиологической патологии используется понятие – КМП такотсубо (takotsubo) [7, 13, 14, 16, 17, 24].

Первые сообщения о КМП такотсубо были представлены японскими исследователями, начиная с 90-х годов прошлого столетия [14, 24]. Название КМП возникло по аналогии: сердце по форме напоминает *tako tsubo* – специальное приспособление для ловли осьминогов в виде горшка с круглым дном и узким горлышком (рис. 1) [1, 3, 7, 14, 16, 18, 24].

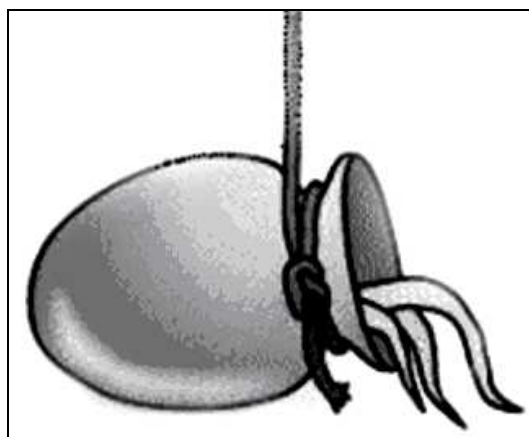


Рис. 1. Горшок *tako tsubo* для ловли осьминогов (по <http://www.takotsubo.com> с изменениями) [3].

Распространённость КМП такотсубо не известна. Считалось, что эта патология встречается исключительно у японцев, однако появились описания клинических наблюдений КМП такотсубо в других регионах мира, в частности в США, Западной Европе и России [1, 2, 4, 6, 8]. По данным систематических обзоров, частота заболевания составляет примерно от 1,7% до 2,2% случаев у пациентов с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС). Аналогичная распространенность, равная 1,2%, была зарегистрирована в реестре 3265 пациентов с тропонин-положительным ОКС [15].

Стресс-индуцированная КМП чаще возникает у женщин, средний возраст которых составляет от 61 до 76 лет [21]. Однако описаны случаи возникновения КМП и у молодых мужчин [2].

Начало стресс-индуцированной КМП часто, но не всегда, вызвано значительным эмоциональным стрессом (таким, как внезапная смерть близкого человека), домашним насилием, спорной ситуацией, серьезными финансовыми проблемами, стихийными бедствиями, а также остро развившимся заболеванием, особенно, если оно с плохим прогнозом или физическим напряжением [7, 13, 16].

Предполагаемые механизмы развития стресс-индуцированной КМП включают избыток катехоламинов, возникновение спазма коронарной артерии или микрососудистую дисфункцию. Потенциальная роль разрыва бляшки и тромбоза со спонтанным тромболизисом не была установлена, а результаты внутрисосудистого ультразвукового исследования имеют противоречивый характер [19, 22].

Было показано значительное повышение уровня катехоламинов, связанное с этим заболеванием. В то же время, уровень катехоламинов в крови пациентов не является равномерным, а в некоторых исследованиях выявлено его нормальное содержание. Подтверждением гипотезы участия катехоламинов в развитии стресс-индуцированной КМП являются наблюдения аналогичной обратимой КМП с тотальной или очаговой дисфункцией у пациентов с феохромоцитомой и в условиях острой травмы головного мозга [15].

Клиническая картина заболевания имитирует острый инфаркт миокарда. Возникает интенсивная боль за грудиной, могут развиваться симптомы сердечной недостаточности и нарушения сердечного ритма. В то же время при коронарографии не выявляется серьезных повреждений и только у незначительной части пациентов появляется спазм коронарных артерий при проведении пробы с ацетилхолином [7, 16].

Острые осложнения стресс-индуцированной КМП могут включать в себя сердечную недостаточность, тахиаритмию (в том числе желудочковую тахикардию и фибрилля-

цию желудочков), брадиаритмии, митральную регургитацию и кардиогенный шок. Были также описаны случаи образования апикального тромба и развития инсульта [7, 8, 15, 16].

На электрокардиограмме (ЭКГ) пациента может регистрироваться элевация сегмента ST, чаще в отведениях V_2 - V_3 , инверсия зубца T, удлинение интервала QT, реже появляется патологический зубец Q [5, 10, 11, 13]. Изменения, выявляемые на ЭКГ, в ряде случаев являются причиной неправильной диагностики инфаркта миокарда при этой форме КМП [23].

Уровни сердечных биомаркеров, в частности тропонина, как правило, повышены. Тем не менее, их показатели не достигают высоких значений, что в ряде случаев не соответствует степени тяжести нарушений гемодинамики [10].

Ультразвуковое исследование сердца в момент развития болевого синдрома позволяет выявить нарушение локальной сократимости миокарда: гипо- и акинезию верхушечных и средних сегментов ЛЖ и гиперкинезию базальных отделов (рис. 2) [15, 20]. В некоторых случаях имеет место парадоксальное движение передней створки митрального клапана к перегородке в систолу, так же как это наблюдается при гипертрофической КМП [10]. Систолическая функция сердца снижается, а средняя фракция выброса ЛЖ варьируется в диапазоне от 20% до 49% [1, 7, 8, 10, 16].

Левожелудочковая вентрикулография обычно демонстрирует баллонную дилатацию, т.е. характерное шарообразное расширение верхушки («типичный вариант») с акинезией или дискинезией от половины до двух третей ЛЖ. Реже (примерно 40%) преходящая гипокинезия ЛЖ ограничивается средними сегментами («атипичные случаи») без вовлечения верхушки сердца. По данным систематического обзора, преходящая обструкция ЛЖ была зарегистрирована у 16% пациентов (21 из 133), которые подверглись левосторонней вентрикулографии [10, 15].

При проведении коронароангиографии (КАГ) не отмечается выраженной обструкции коронарных артерий. КАГ обычно демонстрирует либо нормальные сосуды, либо наличие коронарного атеросклероза от легкой до умеренной степени выраженности [1, 7, 8, 10, 16].

Магнитно-резонансная томография сердца может помочь в проведении дифференциальной диагностики. При стресс-индуцированной КМП не происходит усиления изображения гадолинием. В то же время для инфаркта миокарда характерно субэндокардиальное усиление, а для миокардита типичным является пятнистый характер усиления [7, 15].

Клиникой Мауо предложены диагностические критерии КМП такотсубо [9, 16]:

1. Преходящие гипокинезии, акинезии или дискинезии средних сегментов

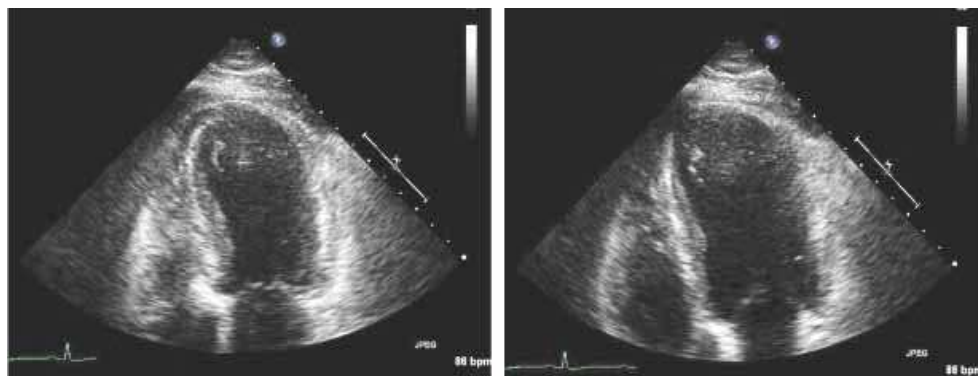


Рис. 2. Трансторакальная эхокардиография при кардиомиопатии такотсубо во время систолы (слева) и диастолы (справа) [20].

ЛЖ с вовлечением или без вовлечения верхушки.

Региональные аномалии движения стенки выходят за рамки зоны васкуляризации одним эпикардальным сосудом.

Стресс часто, но не всегда, является триггером заболевания.

2. Отсутствие обструктивной коронарной болезни или ангиографических признаков острого разрыва атеросклеротической бляшки.

3. Новые электрокардиографические нарушения (либо подъем сегмента ST и/или инверсия зубца T) или незначительное повышение уровня сердечного тропонина.

4. Отсутствие феохромоцитомы или миокардита.

Большинство сообщений о стресс-индуцированной кардиомиопатии были посвящены преходящей дисфункции ЛЖ. Тем не менее, появляется все больше доказательств того, что в некоторых случаях также поражается правый желудочек [15].

При установлении диагноза стресс-индуцированной КМП назначается стандартная терапия систолической дисфункции ЛЖ, включающая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и бета-блокаторы. Диуретики назначают только при необходимости устранения перегрузки объемом [16]. При выявлении атеросклероза коронарных артерий применяют аспирин. Продолжительность лечения не определена в связи с тем, что клинические испытания у пациентов с КМП такотсубо не проводились. Обычно проводится лечение сердечной недостаточности до восстановления систолической функции ЛЖ. Как правило, продолжительность такой терапии составляет от 1 до 4 недель. Поскольку ситуация может повториться, часто продолжают лечение адреноблокаторами: бета-блокаторами или альфа- и бета-блокаторами неопределенно долго при отсутствии противопоказаний к ним или непереносимости [15].

В случае развития тяжелой гипотензии или кардиогенного шока осторожно применяют инотропные препараты, такие, как добутамин и допамин. В крайне тяжелых случаях осуществляется внутриаортальная баллонная кон-

трапульсация. При отсутствии застоя в легких может быть использовано введение жидкости [16]. Использование бета-блокаторов при обструкции выходного тракта ЛЖ может способствовать ее уменьшению и, следовательно, улучшению гемодинамики [7].

Следует учесть, что при обструкции выходного тракта ЛЖ не следует назначать инотропные препараты, такие, как допамин, добутамин и норадреналин, которые могут увеличить степень ее выраженности [7]. В этом случае предпочтение следует отдавать неадренергическим инотропным средствам, таким, как левосимендан [2].

При выявлении тромба в ЛЖ и у пациентов с тяжелой дисфункцией ЛЖ используют антикоагулянты для профилактики тромбоза эмболии [15].

Прогноз КМП такотсубо, как правило, благоприятный и завершается полным восстановлением функции ЛЖ почти во всех случаях. Однако в остром периоде стресс-индуцированной КМП возможны тяжелые проявления, включающие кардиогенный шок, желудочковые аритмии, фибрилляцию желудочков, брадиаритмии, митральную регургитацию и смерть пациента [7, 8, 12, 16].

Приводим собственное наблюдение.

Пациент Г., 32 лет, поступил 10.06.2011 г. в кардиологическое отделение Витебской областной клинической больницы по направлению Новополоцкой центральной городской больницы. Заболел остро 08.06.2011 г. Появилась интенсивная загрудинная боль, не купирующаяся приемом нитроглицерина, выраженная одышка. Начало заболевания пациент связывает с тяжелой физической нагрузкой (работает вальщиком леса) и психоэмоциональными проблемами накануне заболевания.

Жалуется на бессонницу, усталость и повышенную нервозность. Боли в области сердца, не всегда связанные с физической нагрузкой, отмечал до возникновения настоящего заболевания.

В анамнезе артериальная гипертензия с юности. Антигипертензивные препараты не принимает. 12.10.2010 г. перенес травму шейного отдела позвоночника и ушиб грудной

клетки. Лечился в кардиологическом отделении Новополоцкой городской больницы с 19 по 29.10.2010 г. в связи с появившимися выраженными болями за грудиной. При госпитализации, 19.10.2010 г., была записана ЭКГ. Заключение по данным представленной пациентом выписки: ритм синусовый; частота сердечных сокращений (ЧСС) – 72 в минуту; вертикальная электрическая ось сердца; изменения миокарда нижней стенки левого желудочка, изменения миокарда передней стенки левого желудочка, верхушки и боковой стенки по ишемическому типу. В дальнейшем отмечена положительная электрокардиографическая динамика с восстановлением зубцов Т. При УЗИ, выполненном 19.10.2010 г., патологических изменений в сердце не выявлено. По результатам велоэргометрии от 27.10.2010 г. установлена высокая толерантность к физической нагрузке. Выполнена работа 4500 кГ/м за 8 мин. Проба прекращена в связи с усталостью пациента.

При повторном поступлении в Новополоцкую городскую больницу 08.06.2011 г. была записана ЭКГ (рис. 3).

Заключение ЭКГ по данным предоставленной пациентом выписки от 08.06.2011 г.: ритм синусовый; ЧСС – 68 в мин.; ишемия в области передне-боковой стенки ЛЖ (подъем сегмента ST).

ЭКГ в динамике от 09.06.2011 г.: ритм синусовый; ЧСС – 70 в мин.; неинфаркт миокарда передне-боковой стенки ЛЖ.

09.06.2011 г. была выполнена эхокардиография. Заключение: аорта уплотнена; камеры сердца не расширены; клапанный аппарат не изменен; гипертрофия ЛЖ; диастолическая функция ЛЖ в норме; систолическая функция ЛЖ сохранена; признаки локального нарушения сократимости (зоны гипокинеза в области верхушки и срединных сегментов межжелудочковой перегородки).

Заключение рентгенографии грудной клетки от 09.06.2011 г.: гипертрофия ЛЖ.

Общий анализ крови от 09.06.2011 г.: эритроциты – $4,1 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 121 г/л, лейкоциты – $6,0 \times 10^9/л$, палочкоядерные лейкоциты – 3%, сегментоядерные – 71%, лимфоциты – 23%, моноциты – 3%, СОЭ – 9 мм/ч.

Общий анализ мочи от 09.06.2011 г.: удельный вес – 1012, белка и сахара – нет, лейкоциты – 1 в поле зрения, лейкоциты – 0-1 в поле зрения, эритроцитов – нет.

Уровни тропонина, миоглобина и МВ-фракции креатинфосфокиназы в сыворотке крови от 09.06.2011 г. в пределах нормы.

Пациенту был выставлен диагноз: ИБС, острый неинфаркт миокарда передне-боковой стенки левого желудочка от 08.06.2011 г. Начато лечение нитроглицерином, фондапа-



Рис. 3. Электрокардиограмма пациента Г. от 08.06.2011 г.

ринуксом, аспирином, статинами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Пациента решено направить в Витебскую областную больницу для проведения экстренной коронарографии.

При поступлении в кардиологическое отделение Витебской областной клинической больницы состояние пациента удовлетворительное. Болей за грудиной нет. При объективном исследовании: кожа и видимые слизистые оболочки обычной окраски. Частота дыханий составляет 18 в 1 мин., в лёгких выслушивается везикулярное дыхание. Тоны сердца ритмичные, 56 ударов в 1 минуту. Артериальное давление 150/90 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под

края рёберной дуги. Отёки на ногах отсутствуют.

Сразу при поступлении больного в стационар, 10.06.2011 г., была выполнена КАГ. Заключение: правый тип кровоснабжения миокарда, левая и правая коронарные артерии без стенозов (рис. 4).

Была записана ЭКГ от 11.06.2011 г. (рис. 5). Заключение: ритм синусовый, 65 в мин., вертикальная электрическая ось сердца, признаки нарушения питания передне-перегородочной области, верхушки и боковой стенки левого желудочка.

Во время пребывания пациента в кардиологическом отделении осуществлялось ЭКГ-наблюдение. При регистрации ЭКГ 28.06.2011 г. (рис. 6) отмечена положительная динамика.



Рис. 4. Коронарография пациента Г. от 10.06.2011 г.

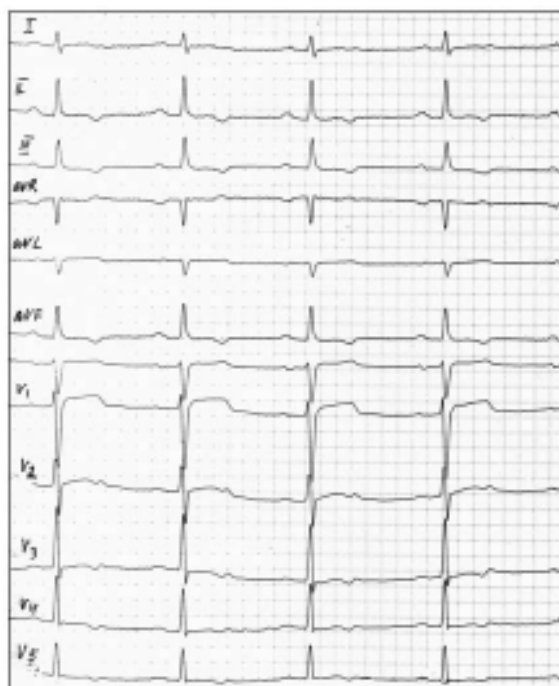


Рис. 5. Электрокардиограмма пациента Г. от 11.06.2011 г.

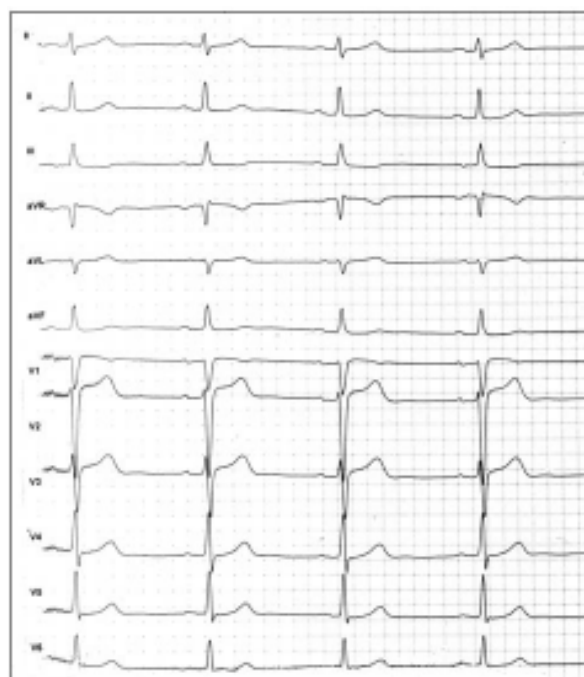


Рис. 6. Электрокардиограмма пациента Г. от 28.06.2011 г.

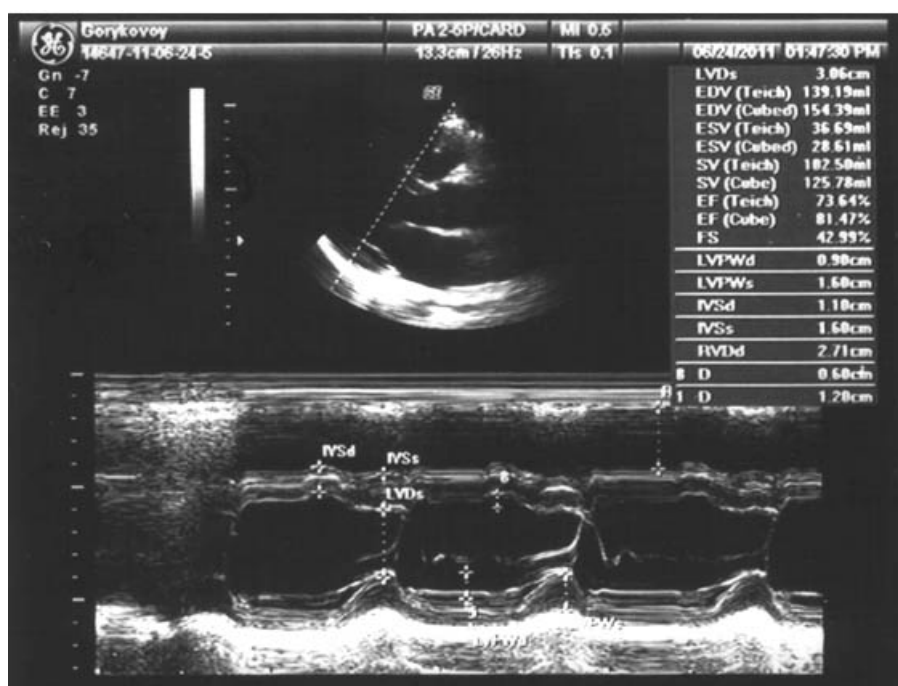


Рис. 7. Ультразвуковое исследование сердца пациента Г. от 24.06.2011 г.

24.06.2011 г. проведен нагрузочный тест на тредмиле. Во время нагрузки ишемических изменений не зарегистрировано. Толерантность к физической нагрузке высокая.

При эхокардиографии 24.06.2011 г. (рис. 7) выявлено уплотнение аорты. Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу равна 11 мм, в систолу – 16 мм, амплитуда движе-

ния – 6 мм; толщина задней стенки ЛЖ в диастолу – 9 мм, в систолу – 17 мм, амплитуда движения – 12 мм. Нарушений локальной сократимости не обнаружено. Патологические изменения клапанов сердца отсутствуют.

Биохимический анализ крови от 13.06.2011 г.: уровень лактатдегидрогеназы – 176 Е/л (норма – 174–516 Е/л), креатинфосфокиназы (КФК) – 169 Е/л (норма – 25–200 Е/л), МВ-фракции КФК – 16 Е/л (норма до 25 Е/л). Общий анализ крови и мочи – без патологических изменений.

Во время пребывания в кардиологическом отделении пациент получал лечение бисопрололом, эналаприлом, ловастатином, клопидогрелем, эноксапарин и изосорбида мононитратом.

Полученные результаты инструментальных и лабораторных методов исследования, а также быстрая динамика клинических проявлений заболевания позволили исключить выставленный ранее диагноз инфаркта миокарда. После чего были отменены клопидогрель, эноксапарин и изосорбида мононитрат. Пациент в удовлетворительном состоянии выписан домой.

В пользу стресс-индуцированной (такотсубо) КМП свидетельствуют клинические проявления, сходные с клиникой ОКС, связь с предшествующей физической нагрузкой и психоэмоциональными проблемами, преходящая гипокинезия верхушечных и средних сегментов при УЗИ, подъемы сегмента ST и инверсия зубца Т на ЭКГ при отсутствии стенозов по данным КАГ и повышения сывороточного уровня кардиоспецифических ферментов

Данный случай представляет определённый интерес, т.к. большинство описанных случаев стресс-индуцированной (такотсубо) КМП касаются пожилых женщин. Возникновение такой патологии у молодых мужчин бывает значительно реже, однако сообщения о развитии описанной патологии у мужчин молодого возраста также имеют место.

Литература

1. Синдром «разбитого сердца», или кардиомиопатия такоцубо (обзор и собственные наблюдения) / Д. В.

- Певзнер [и др.] // Терапевт. арх. – 2010. – № 9. – С. 72–77.
2. Случай стресс-индуцированной кардиомиопатии (кардиомиопатии такоцубо) у молодого мужчины / Н. В. Фурман [и др.] // Журн. сердечная недостаточность. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 255–258.
3. Гиляров, М. Ю. Стресс-индуцированная кардиомиопатия (синдром тако-цубо) / М. Ю. Гиляров, М. С. Сафарова, А. Л. Сыркин // [Электронный ресурс]. – Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. – №2. – Режим доступа: <http://www.mediasphera.ru/journals/cardsurg/detail/446/6707/>. – Дата доступа: 11.11.2011 г.
4. Стрессовая кардиомиопатия, или кардиомиопатия takotsubo (такотсубо) / С. Р. Гиляревский [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2010. – Т. 11, № 5. – С. 306–314.
5. «Takotsubo» cardiomyopathy: reversible left ventricular function with ST-segment elevation / S. Kawai [et al.] // Jpn. Circ. J. – 2000. – Vol. 64. – P. 156–159.
6. A syndrome of transient left ventricular apical wall motion abnormality in the absence of coronary disease: a perspective from the United States / P. S. Seth [et al.] // Cardiology. – 2003. – Vol. 100. – P. 61–66.
7. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States / S. W. Sharkey [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 472–479.
8. Desmet, W. S. R. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients / W. S. R. Desmet, B. F. M. Adrianssens, J. A. Dens // Heart J. – 2003. – Vol. 89. – P. 1027–1031.
9. Prasad, A. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction / A. Prasad, A. Lerman, C. S. Rihal // Am. Heart J. – 2008. – Vol. 155. – P. 408–417.
10. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review / M. Gianni [et al.] // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 1523–1529.
11. Association of takotsubo cardiomyopathy and long QT syndrome / O. Sasaki [et al.] // Circ. J. – 2006. – Vol. 70, № 9. – P. 1220–1222.
12. Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome / A. A. Elesber [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 50. – P. 448–452.
13. Lateef, F. The «broken heart syndrome»: you're likely to have it only once! / F. Lateef // Singapore Med. J. – 2010. – Vol. 51, № 4. – P. e76–e78
14. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases [in Japanese] / K. Dote [et al.] // J. Cardiol. – 1991. – Vol. 21. – P. 203–214.
15. Reeder, G.S. Stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy / G. S. Reeder, A. Prasad, W. J. McKenna, S. B. Yeon // [Электронный ресурс]. – 2011. – Режим доступа: <http://www.uptodate.com/contents/stress-induced-takotsubo-cardiomyopathy>. – Дата доступа: 11.11.2011г.
16. Systematic review: transient left ventricular apical

- ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction / K. A. Bybee [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 141. – P. 858–865.
17. Volman, M. N. M. tako tsubo cardiomyopathy, presenting with cardiogenic shock in a 24-year-old patient with anorexia nervosa / M.N.M. Volman, R.W. ten Kate, R. Tukkier // *Neth. J. Med.* – 2011. – vol. 69, № 3. – P. 129–131.
18. Takotsubo Cardiomyopathy in Two Preoperative Patients with Pain / M.J. Daly, L.J. Dixon // *Anesth. Analg.* – 2010. – Vol. 110. – P. 708–711.
19. Takotsubo cardiomyopathy is not due to plaque rupture: an intravascular ultrasound study / D. Haghi [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2010. – Vol. 33. – P. 307–310.
20. Takotsubo Cardiomyopathy: A Case Series and Review of the Literature / E.E. Merchant [et al.] // *West. J. Emerg. Med.* – 2008. – Vol. 9, №2. – P. 104–111.
21. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure / Y. J. Akashi [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. – P. 2754–2762.
22. Tako-tsubo transient left ventricular apical ballooning: is intravascular ultrasound the key to resolve the enigma? / B. Ibanez [et al.] // *Heart.* – 2005. – Vol. 91. – P. 102–104.
23. Kurisu, S. Takotsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction / S. Kurisu, H. Sato, T. Kawagoe // *Amer. Heart J.* – 2002. – Vol. 143, № 3. – P. 448–455.
24. Sato, H. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm / H. Sato, H. Taiteishi, T. Uchida // *Clinical aspect of myocardial injury: From ischemia to heart failure* / Eds K. Kodama, K. Haze, M. Hon. – Kagakuhyouronsha: Tokyo, 1990. – P. 56–64.

Поступила 28.11.2011 г.
Принята в печать 02.03.2012 г.

СЛУЖЕНИЕ ЗДОРОВЬЮ ЛЮДЕЙ – ЦЕЛЬ ЖИЗНИ

ВАСИЛЕНКО Н.И.*, НЕБЫЛИЦИН Ю.С.** , ВАСИЛЕНКО С.Г.***

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

*кафедра общей хирургии,***

*УО «Витебский государственный университет им. П.М. Машерова»****

Резюме. Статья посвящена медицинским династиям сотрудников Витебского государственного медицинского университета. Подробно рассказывается о судьбах представителей врачебной династии первого декана ВГМИ кандидата медицинских наук, доцента Гуревича Павла Марковича, о их вкладе в сохранение здоровья, спасении жизни раненых в годы Великой Отечественной войны, подготовку специалистов для здравоохранения Беларуси.

Ключевые слова: медицинские династии, сотрудники Витебского медицинского института, врач, декан, здравоохранение.

Abstract. The article is devoted to medical dynasties of the staff of Vitebsk State Medical Institute. The authors describe the life of the representatives of the medical dynasty of the first dean of VSMI, candidate of medical science, associate professor Gurevich Pavel Markovich, and give a detailed account of their valuable contribution to the maintenance of health, the rescue of the wounded in the period of the Great Patriotic War, the training of specialists for the public health services of Belarus.

*Деятельность работников здравоохранения
несет в себе высокую ценность,
поскольку это – служба жизни.*

*(«Устав работников здравоохранения».
Документ Папского Совета
по здравоохранению, 1)*

Врачебные династии, династии ученых в Беларуси – исторический продукт формирования профессиональной деятельности. Известны династии музыкантов, артистов, мастеров-ремесленников и т.д. С неза-

памятных времен люди, наряду с усвоением трудовых навыков, перенимали от старшего поколения секреты того или иного ремесла. Обычно династии олицетворяли лучшие традиции избранной профессии, но иногда они приобретали уродливую форму семейственности.

Как и всякое другое ремесло, медицина была окружена ореолом таинственности и святости. Достаточно вспомнить клятву Гиппократу, чтобы представить себе метод обу-

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра общей хирургии. Тел. раб.: 8 (0212) 37-80-82, e-mail: nebylicin.uravgm@mail.ru – Небылицин Ю.С.

чения медицине в Древней Греции. Да и сам Гиппократ был представителем восемнадцатого поколения врачей острова Кос в Эгейском море.

В последующие эпохи врачебные династии не исчезли. Больше того, они приобрели интернациональный характер. Во всем мире известны династии Филатовых, Бехтеревых, Хлопиных, Напалковых, Вишневских, Разенковых, Минхов, династии Мейо, Дарвиных и Теккереев (Англия), Беллеров (Австрия) и др.

Медицинские династии довольно распространены и сегодня. Неудивительно, что дети медиков проявляют склонность к профессии своих родителей. Они ежедневно сталкиваются в семье с медицинскими проблемами, обсуждают их, стараются дать им личную оценку, а в дальнейшем многие из них стремятся продолжить дело родителей или близких родственников. Вопрос профессиональной ориентации на медицинский труд заслуживает положительной оценки, если он решается обдуманно, с учетом личных стремлений и способностей детей.

Династии – удивительный феномен в науке, поэтому важно изучить их истоки, закономерности, конкретный вклад, внесенный каждым представителем в сокровищницу национальной и мировой культуры.

Немало славных имен выдающихся деятелей культуры, искусства и медицины дала миру белорусская земля.

Служение медицине стало делом жизни для представителей династий (в трех поколениях) сотрудников Витебского государственного медицинского университета. Это династии Богдановичей, Митрошенко (Кардович), Беренштейна, Франкфурта, Сосновика, Зельдина, Гуревича, Дозорец, Сачека, Лызиковых, Осадчих (Лысенко), Котович (Мартовых), Козловских, Морхата, Новиковых, Родионовых, Матвеевых, Азаренка, Юпатовых, Ржеусских, Долгановых, Якутовичей, Шаппо, Томилиных, Вальшонка, Дударевых, Сушковых, Петуховых, Макаренко, Геймана, Уселенка и др.

По инициативе Республиканского комитета Белорусского профсоюза работников здравоохранения издательством «Профессиональные издания» готовится к изданию книга «Ме-

дицинские династии», в которой рассказывается и о представителях врачебных династий Витебского государственного медицинского университета.

Сегодня мы познакомим вас с судьбами представителей медицинской династии первого декана лечебного факультета Витебского государственного медицинского института кандидата медицинских наук, доцента Гуревича Павла Марковича.

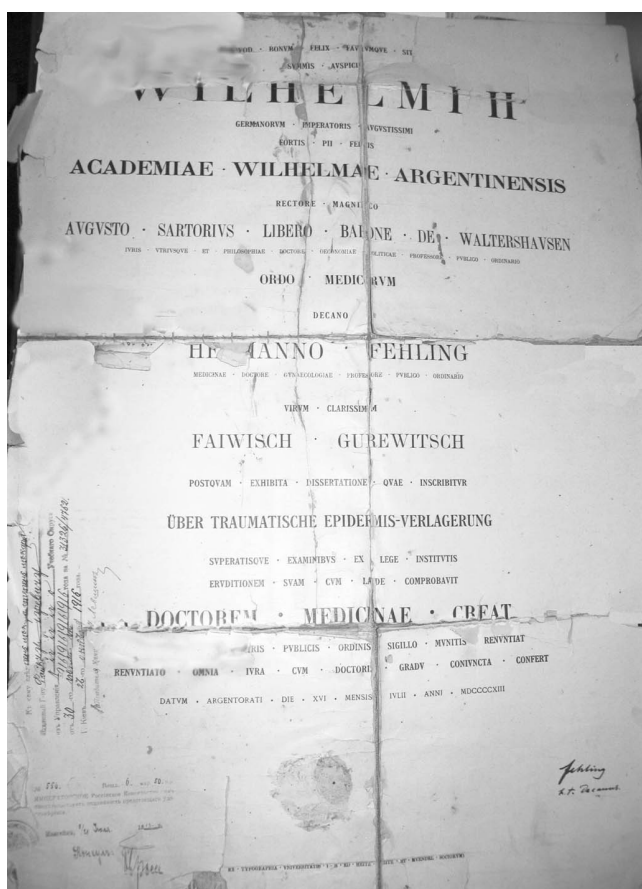
Гуревич (Файвиш Мордухович) Павел Маркович родился в г. Витебске 16 марта 1888 г. в семье раввина. В семье было 12 детей, трое погибли, в живых осталось 7 мальчиков и 2 девочки. Жили бедно, в квартире по ул. Малая Могилевская (ныне - улица Калинина). Водопровода, канализации не было. Девочки обучались кулинарии и ведению хозяйства. На обед была миска похлебки, и каждому выдавался кусочек хлеба с вареньем. Мясо было только по субботам. Все дети учились в школе. Учитель за ошибку бил линейкой по рукам. Жена раввина (мать Павла Марковича) по субботам ходила в русскую библиотеку, чтение было любимым занятием в семье. Дедушка Марк был крупным еврейским ученым по талмудам, его работы в настоящее время находятся в Израиле.



П.М. Гуревич

Все дети получили высшее образование. В семье была система: старшие помогали учиться младшим.

Во время каникул Павел уезжал в деревню, обучал сельских детей грамоте (давал частные уроки). Имел хороший голос, по вечерам пел в деревне. Заработав 3 рубля, на третьей полке вагона поезда «зайцем» уехал в Страсбург (Эльзас, Франция) для получения медицинского образования. Поступил в Страсбургский университет, который закончил в 1914 году. Диплом Страсбургского университета подтвердил в Киеве 26 октября 1916 г.



Диплом П.М. Гуревича об окончании Страсбургского университета (Эльзас, Франция, 1914 г.)

Факультетское обещание, данное при получении диплома, стало нравственным кодексом врача Гуревича.

Факультетское обещание

Принимая с глубокою признательностью даруемые мне наукой права врача и постигая

всю важность обязанностей, возлагаемых на меня сим званием, даю обещание в течение всей своей жизни ничем не помрачать чести сословия, в которое ныне вступаю. Обещаю во всякое время помогать по лучшему моему разумению прибегающим к моему пособию страждущим; свято хранить вверяемые мне семейные тайны и не употреблять во зло оказываемого мне доверия. Обещаю продолжать изучать врачебную науку и способствовать всеми своими силами ее процветанию, сообщать ученому свету все, что открою. Обещаю не заниматься приготовлением и продажей тайных средств. Обещаю быть справедливым к своим сотоварищам – врачам и не оскорблять их личности; однако же, если бы того потребовала польза больного, говорить правду прямо и без лицепрятия. В важных случаях обещаю прибегать к советам врачей, более меня сведущих и опытных; когда же сам буду призван на совещание, буду по совести отдавать справедливость их заслугам и стараниям.

В Первую мировую войну (1914-1918 гг.) П.М. Гуревич – в действующей армии: младший врач 50 сибирского стрелкового полка, в дивизионном лазарете 13 стрелковой сибирской дивизии, старший ординатор 95 полевого запасного госпиталя. Участвовал в Брусиловском прорыве (1916 г.). Был контужен.

Несколько лет работал земским врачом Сиротинской и Зачернянской больниц Витебского уезда (1918-1922 гг.). С 1922 по 1926 гг. – врач помощи на дому и врач поликлиники им. В.И. Ленина г. Витебска. 1926-1936 гг. – заведующий терапевтическим отделением Витебской окружной и городской больниц.

24 ноября 1934 года назначен ассистентом терапевтической клиники и деканом Витебского медицинского института. В 1936 году Павлу Марковичу присвоена степень кандидата медицинских наук, в 1937 г. – звание доцента. П.М. Гуревич работал заведующим кафедрой фармакологии (1937), а 1.08.1938 г. назначается исполняющим обязанности заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней. Блестящий лектор, великолепный организатор учебного процесса, П.М. Гуревич неоднократно награждается почетными грамотами Министерства здравоохранения. В

1938 г. заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней доцент Гуревич П.М. награжден администрацией вуза именными часами – они находятся в музее ВГМУ [1-3].

Вскоре после начала Великой Отечественной войны вместе с сотрудниками Витебского мединститута (5 июля 1941 г.) П.М.Гу-



Подполковник медицинской службы
Гуревич П.М.

ревич эвакуирован на восток страны. Остановились в Уфе (Башкирия), где П.М. Гуревич работал ассистентом кафедры терапии Башкирского мединститута (с 20.07.1941 г. по 25.11.1942 г.) [1-4]. В ноябре 1942 г. в возрасте 53 лет добровольцем ушел на фронт. Четыре года служил в Красной Армии врачом в госпитале, затем старшим терапевтом ФЭП-148 3-го Украинского фронта. Подполковник медицинской службы П.М. Гуревич награжден орденом Красной Звезды (1944 г.), медалью «За Победу над Германией».

В 1944 г. Гуревича П.М. переводят в Одессу, куда он перевозит свою семью.

П.М. Гуревича приглашают возвратиться на работу в Витебск. С 1.05.1946 г. он зачислен исполняющим обязанности заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней ВГМИ. С 16.10.1953 г. работает доцентом этой кафедры до ухода на пенсию 1.02.1960 г. [1, 3, 4, 5]. П.М. Гуревич внес большой вклад в восстановление ВГМИ в труднейшие послевоенные годы, развитие ВУЗа в дальнейшем.

Жена П.М. Гуревича – Вера Львовна Гуревич – в 1910 г. закончила Санкт-Петербургский женский медицинский институт (Свидь-



Павел Маркович Гуревич на обходе в клинике.

тельство 3.04.1910), получив профессию зубного врача. В Витебском государственном медицинском институте работали трехгодичные курсы по переквалификации зубных врачей и стоматологов. Курсы проводились на базе зубокабинетов лечебно-профилактических учреждений кафедры болезней уха, горла, носа и рта (руководитель – профессор Г.Х.Карпилов). В 1937 г. состоялся первый и последний выпуск 21 врача-стоматолога. После окончания стоматологического факультета Витебского медицинского института в 1937 г. по специальности «Стоматология» Вера Львовна работала врачом-стоматологом детской поликлиники г. Витебска.

Сестра Веры Львовны – врач-стоматолог в портовой поликлинике в г. Ленинграде.

Один из братьев П.М. Гуревича работал детским врачом в г. Даугавпилсе (Латвия). Сестра П.М. Гуревича – Берта – работала в детской поликлинике в г. Витебске. Много сил и энергии отдавала организации педиатрической службы в г. Витебске и области.

Обе дочери П.М. Гуревича – Люба и Фрида – врачи. Старшая дочь, Любовь Павловна, – выпускница Ленинградского медицинского института. Работала врачом-терапевтом в г. Ленинграде. Младшая дочь, Фрида Павловна Гуревич, окончила Одесский медицинский институт с отличием в 1946 г. и была направлена на работу в Белоруссию восстанавливать разрушенное войной здравоохранение. В 1947 г. работала ординатором терапевтического отделения во 2-ой городской клинической больнице на Марковщине (где располагалась кафедра факультетской терапии), в областной клинической больнице, с 1954 г. – врачом-терапевтом больницы им. Калинина г. Витебска. Врачебному искусству, опыту она училась не только у отца, но и у таких известных в г. Витебске терапевтов, как Г.Е. Гефен, И.М. Липец и др. Долгие годы Фрида Павловна работала врачом функциональной диагностики в Витебском областном диспансере спортивной медицины. За многолетнюю и плодотворную работу была награждена Почетной грамотой Совета Союза спортивных



Диплом В.Л. Гуревич об окончании Витебского государственного медицинского института (по специальности «стоматология») (1937 г.).

обществ и организаций БССР. Переезжая по месту службы мужа, Ф.П. Гуревич работала в лечебных учреждениях г. Севастополя, Дальнего Востока.

Муж Ф.П.Гуревич – Рабкин Соломон Менделевич – закончил Военно-Морскую Академию в 1947 г. в г. Ленинграде, подполковник медицинской службы.

Служению медицине посвятил свою жизнь и внук первого декана – Марк Соломонович Рабкин, выпускник Витебского государственного медицинского института 1976 г. Врач высшей квалификационной категории отделения ультразвуковой и функциональной диагностики 1-ой городской клинической больницы, известный в Республике Беларусь специалист.

После окончания ВГМИ был направлен на работу в Яновичскую горпоселковую больницу Витебского района.

В 1980-1984 гг. работал младшим научным сотрудником на кафедре пропедевтики внутренних болезней ВГМИ у профессора Довгялло О.Г.

С 1985 по 1993 гг. – врач функциональной диагностики в Бабиничской сельской участковой больнице. В 1988 г. защитил диссертацию. 4.01.1989 г. ему присуждена ученая степень кандидата медицинских наук. 1993-1994 гг. – врач Республиканского диагностического липидного центра в г. Витебске. С 1995 г. и по настоящее время Марк Соломонович работает в 1-ой городской клинической больнице г. Витебска, одновременно со-

вмещая практическую деятельность с педагогической работой на факультете повышения квалификации врачей ВГМУ, передавая свой огромный опыт и знания врача-функционалиста слушателям ФПК. Отец двух замечательных дочерей (правнучки П.М. Гуревича – близнецы Вера и Елена – студентки лингвистического университета в г. Минске).

Династия Гуревича Павла Марковича, его родных, судьбы которых были связаны с Витебским медицинским институтом, – это образец преданного служения медицине, верности профессии, любви к людям, Отечеству. Почти два века в медицине! Нынешнему поколению молодежи есть у кого учиться любви к профессии, патриотизму, постоянному служению однажды избранному делу – медицине, царице наук.

Литература

1. Витебский государственный медицинский университет (1934-2004) / А.Н.Косинец [и др.] ; под ред. А.Н.Косинца. – Витебск: ВГМУ, 2004. – 547 с.
2. История здравоохранения Беларуси / В.И. Жарко [и др.] ; под ред. В.И. Жарко. – Минск: 2009. – С. 308-320.
3. Витебскому государственному ордену Дружбы народов медицинскому университету 65 лет / А.Н. Косинец [и др.] ; под ред. А.Н.Косинца. – Витебск : 1999. – С.55.
4. Витебскому государственному ордену Дружбы народов медицинскому институту 60 лет / О.-Я.Л. Бекиш [и др.] ; под ред. О.-Я.Л. Бекиша. – Витебск: 1995. – С.42.
5. Гуревич, П.М. Личный архив №936 / П.М. Гуревич. – Витебск. гос. мед. ун-т.

Поступила 01.02.2012 г.
Принята в печать 02.03.2012 г.

© ПУРТОВ А.В., ПЕТРИЩЕ Т.Л., 2012

МЕДИЦИНСКОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ И ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ РОССОНСКОГО РАЙОНА ВИТЕБСКОЙ ОБЛАСТИ В ПЕРИОД ВХОЖДЕНИЯ РЕГИОНА В СОСТАВ РОССИЙСКОЙ ИМПЕРИИ (1772-1918 гг.)

ПУРТОВ А.В.*, ПЕТРИЩЕ Т.Л.**

*УЗ «Россонская центральная районная больница», **

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

Резюме. В результате исследования было установлено, что развитие лекарственного обеспечения и медицинской помощи населению на территории Россонского региона в 1772-1918 гг. происходило в условиях реформирования медицины, создания органов управления здравоохранения, приходом врачей и фельдшеров в сельскую местность, где до этого роль врачей брали на себя знахари. В статье рассмотрена организация медицинского обслуживания и лекарственного обеспечения района в условиях крайней бедности крестьянства, низкой культуры сельского населения. Показана роль сельских лечебниц и фельдшерских пунктов в снабжении населения медикаментами при отсутствии на территории района вольных аптек.

Ключевые слова: медицинское обслуживание, лекарственное обеспечение, сельская лечебница, уездный врач, волостная аптечка.

Abstract. It has been determined during the investigation that the development of medication provision as well as medical aid to the population on the territory of Rossonsky district during the period of 1772-1918 years occurred under the conditions of medicine reformation, health service management body establishing; coming of doctors and paramedical personnel to the rural areas where their medical functions had been previously performed by healers. The article deals with the medical service organization and medication provision under the circumstances of extreme poverty of the peasantry and very low standard of culture of the rural population. The role of the rural hospitals and paramedical units in the provision of the population with medicaments, when free chemist's shops on the district territory were absent, is shown.

Систематизация и обобщение разрозненных по времени фактов, построение хронологии развития медицинского обслуживания и лекарственного обеспечения на

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, тел. раб.: 8 (0212) 37-23-05 – Петрище Т.Л.

основе достоверных исторических источников (данных литературы, архивных документов) позволяет нам выявить общие закономерности развития медицины и фармации на территории нашего государства в конкретный исторический период. Изучение региональных аспектов истории развития здравоохранения позволяет нам составить целостное представление об истории медицины и фармации в Респуб-

лики Беларусь как части общенациональной истории. Кроме того, это способствует развитию краеведения.

Цель исследования – выявить и проанализировать закономерности развития медицинского обслуживания и лекарственного обеспечения населения Россонского района Витебской области в период вхождения земель региона в состав Российской империи (1772-1918 гг.)

Методы

На основе единства исторического и логического методов были проанализированы различные исторические источники. Были выявлены и изучены данные литературы, памятные книги Витебской губернии, а также документы Национального Исторического Архива (НИА) Республики Беларусь и Зонального Государственного Архива (ЗГА) г. Полоцка.

Результаты и обсуждение

Со времен первобытнообщинного строя для лечения болезней народ пользовался знаниями, которые были накоплены народной медициной. Славяне умело использовали для борьбы с патологическими состояниями лечебные средства животного, растительного и минерального происхождения, сочетая их с магическими ритуалами, религиозными обрядами, заговорами и молитвами. Вместе с развитием цивилизации происходило накопление и систематизация медицинских знаний. Этапы развития Европейской медицины и лекарствоведения в различной степени преломлялись и в нашей истории. Большой скачок совершила отечественная медицина в эпоху Просвещения. Причем уровень медицинского и аптечного дела у нас был на порядок выше, чем у наших восточных соседей. Служители языческих культов, монахи, знахари и чаровники, цирюльники, повитухи, хирурги, доктора с университетским образованием – все они, в силу своих знаний и накопленного опыта, вносили посильный вклад, как сейчас бы сказали, «в дело охраны здоровья населения».

В старинных источниках, летописях и манускриптах можно встретить упоминания и об уроженцах Полощины и Россонщины, об-

ладавших лекарскими способностями. Это Все-слав Чародей, его дочь Добродея и Франциск Скорина, владевший имением в Россонском районе [1].

Местное население за лечением чаще всего обращалось к знахарям и чаровникам. При чем основным занятием знахарей не всегда была медицина. Они занимались различными промыслами. Так, известный знахарь Сенька, живший на Россонщине в XIX веке, был также знаменитым на всю округу пчеловодом. По народным поверьям пчеловоды обладали тайными знаниями, которые использовали в знахарстве [2].

Чаровники и знахари, по мнению населения, обладали сверхъестественными способностями, благодаря которым могли влиять на здоровье людей и животных. Первые упоминания о чаровниках на территории Беларуси датируются ранним Средневековьем. В произведении Яна Барщевского «Шляхтич Завальня, или Беларусь в фантастических рассказах» (впервые издано в 1844 году), действие которого происходит на территории Россонского района в начале XIX века, хорошо показана роль чаровников в лечении сельского населения в период вхождения региона в состав Российской империи [3].

Помимо знахарей, чаровников и других народных лекарей на территории Россонского региона практиковали и представители официальной медицины. Нужно отметить, что в г. Полоцке на протяжении предыдущих столетий медицинские и фармацевтические традиции были достаточно сильны. К примеру, аптекарь Станислав из Полоцка называл себя в челобитных русскому царю «лекарем», а царь и воеводы именовали его «аптекарем». В 1654-1667 гг. в г. Полоцке закупала лекарственные средства «аптекарская казна» Российского государства. Из источников также известно, что в 1656 г. царь Алексей Михайлович требовал у воевод доставлять к нему под Смоленск лекарства, аптечный инвентарь, аптекарей и лекарей из Полоцка [1]. Одной из первых, упоминающихся в документах аптек в г. Полоцке, была аптека, открытая в 1761 г. Разрешение на её открытие было получено орденом бернардинцев от короля Речи Посполитой Сигизмундом Августом III [4].

Коренной перелом в медицинском обслуживании и лекарственном обеспечении крестьянства (именно оно преобладало на территории Россонского региона) произошел после присоединения белорусских земель к Российской империи.

Отметим, что территория Россонского района после первого раздела Речи Посполитой в 1772 г., входила в состав Полоцкой провинции Псковской губернии, затем, с 27 февраля 1802 г., – в состав Витебской губернии [5].

После вхождения Россонского региона в состав Российской империи были образованы органы управления здравоохранения по российскому образцу. Были введены должности уездных врачей, сельских повивальных бабок и фельдшеров, улучшилось медицинское обслуживание крестьянского населения [6]. Одним из первых уездных врачей в г. Полоцке в 1798 г. был надворный советник Михайло Дмитровской [7].

Появились и первые централизованные органы управления здравоохранения. В 1775 г. был создан Полоцкий Приказ общественного призрения. Он контролировал деятельность народных школ, лазаретов, больниц, сиротских домов, богаделен и пр. Белорусская врачебная управа была учреждена 19 января 1797 г. С 1 мая 1797 г. она начала работать и в г. Полоцке, а в сентябре того же года была переведена в г. Витебск. Управа находилась в ведении и подчинении Государственной медицинской коллегии. Она контролировала не только уездных врачей и врачей, служащих в войсках, все лечебные заведения, но и вольные аптеки [2]. В г. Полоцке в состав Врачебной управы в 1862 г. входили управляющие аптеками наряду с уездным врачом, младшей повивальной бабкой, врачом при уездном Дворянском училище, окружным врачом Палаты государственных имуществ, старшим и младшим лекарем при Кадетском корпусе, вольнопрактикующими врачами [8].

24 декабря 1868 г. вышел Указ «Об устройстве сельской врачебной части в губерниях, где не введено Положение о земских учреждениях». Согласно ему, предполагалось расширение лечебной сети по уездам, увеличение штата медработников в сельской местности. Кроме того, в 8 пункте Указа оговаривалось, что часть лекарств и аптечные припасы для

пополнения сельских аптек должны приобретаться за счет сбора лекарственных трав фельдшером, а часть должна закупаться на выделенную государством сумму [9].

Но, несмотря на Указ, построение сельской врачебной части продвигалось с трудом. Камнем преткновения стала недостаточность финансирования *«из-за плохого сбора средств со всех сословий губернии на сельско-врачебную часть»* [10, л. 31]. Ответственность за организацию лечебниц легла на мировых посредников уездов. На общих собраниях крестьяне не выражали никакого сочувствия к реформам в медицине, т.к. это было сопряжено с большими расходами на строительство и содержание лечебниц. Из-за бедности многие крестьяне отказывались выделять средства на постройку больниц добровольно. Предполагалось для улучшения финансирования привлекать помещиков, т.к. *«для них полезны аптеки и фельдшера»* [11].

Развитие медицинской помощи крестьянам сталкивалось и с другими проблемами: условия жизни сельского населения не соответствовали элементарным санитарно-гигиеническим требованиям даже того периода; ощущался недостаток медицинских работников, прежде всего, врачей и фельдшеров; пациенты не соблюдали рекомендации врача *«вследствие настоящих условий крестьянского быта, совершенная невозможность выполнить наставления врача принимают огромную смертность, а иногда и огромное опустошение в деревнях»* [11, л. 27]). Чтобы решить проблему необходимо было в нескольких населенных пунктах Полоцкого уезда *«устроить небольшие лечебницы, состоящими при них опытными фельдшерами и снабженными аптечками»* [11, л. 30].

В 1869 г. в Полоцком уезде функционировало 3 волостные аптеки: Петропавловская сельская аптечка, Домницкая сельская аптечка, Вознесенская сельская аптечка (на территории современного Россонского района). Заведовал Вознесенской волостной аптекой фельдшер Александр Орлов. Симон Гинзбург, содержатель вольной аптеки в г. Полоцке, снабжал все волостные аптечки медикаментами. В аптечке содержалось около 80 наименований лекарственных средств. Кроме этого, в продаже имелись сле-

дующие товары: бумага писчая, воск, мыло, мед, спирт, склянки, холст, морская губка, пробки, сахар, медицинский инструментарий, лекарственные травы. Фельдшерам для работы с аптечками выдавались книги, где отображался приход и расход медикаментов, аптечной посуды, медицинского инструментария [13].

4 марта 1871 г. утвержден Журнал главного комитета об устройстве сельского хозяйства. От губернаторов просили изучить вопрос доукомплектования сельских участков фельдшерами, повивальными бабками соответственно количеству сельского населения, возможное увеличение жалования, устройство волостных аптек, снабжение сельских фельдшеров хирургическим инструментарием [13].

При выделении волостями денег на покупку лекарств сельский врач составлял для фельдшера каталог медикаментов, которые *«крайне нужны»* на медицинском пункте. Врач также должен был освидетельствовать лекарственные средства *«в качестве и количестве»*. Свои собственные лекарственные средства фельдшеру иметь запрещалось, т.к. *«известно, что большей частью взамен лекарств фельдшер отпускает различные смеси, не имеющие действия или же приносящие вред здоровью»* [14].

К 1887 г. Полоцкий уезд был разделен на 7 участков, возглавляемых фельдшерами, которые направлялись на работу Врачебной управой или нанимались волостными правлениями [10]. На территории Россонского района располагалось 2 фельдшерских участка: при Вознесенском волостном правлении и при Николаевском волостном правлении. В зону обслуживания первого участка входило три волости и лечебница в д. Александрово (открыта в 1865 г.). В зону обслуживания второго участка входило 2 волости и сельская лечебница в д. Ключки (открыта в 1872 г.) [12]. На них и возлагалось обеспечение местного населения ЛС. В том же году выходит закон, предписывающий делить район на 2 сельских лечебных участка. В каждом из них должен находиться приёмный покой и лечебница. В сельской лечебнице в штате должен быть врач. Обслуживание в лечебницах предлагалось бесплатное, жалование врачей формировалось из земских сборов, преимущественно за счёт налогов с

крестьян. В связи с развитием здравоохранения на селе возникает необходимость в открытии аптек при больницах [15].

К началу XX в. в 5 волостях Россонского региона проживало около 30 тысяч населения. Но сельские жители по-прежнему не имели возможности покупать лекарства и другие товары аптечного ассортимента в частных аптеках.

Между тем на территории Полоцкого уезда к 1887 г. работали несколько аптек. В г. Полоцке одну содержал провизор И. Прошинский по Витебской улице, в доме Витенберга. Вторую аптеку арендовала Валентина Мисинская у вдовы Анны Варсевич (управляющий Евгений Мисинский) по Витебской улице, в доме Эпштейна. Самую крупную аптеку, в которой было 4 ученика, держал провизор Гинзбург (управляющий Вениамин Берлин) по улице Верхне-Покровская, в доме Левита. Аптекарских магазинов в то время в г. Полоцке было также несколько. Один принадлежал купцам Сендеру Кабалкину и Абелю Майзелю. Этот магазин имел право продавать ядовитые и сильнодействующие вещества. Располагался он по ул. Витебской в доме Гудкина. Второй магазин содержал купец Гирша Аркусъ по ул. Витебской в доме Вельтмана. В уезде 2 аптеки и 1 аптекарский магазин работали в м. Дрисса. Была аптека в м. Освея. Аптекарский магазин был также открыт в м. Сиротино. В уезде существовало 6 заведений искусственных минеральных вод [16, 17].

Земская медицина в Российской империи начала развиваться после земской реформы 1864 г. и введения земско-хозяйственного самоуправления. Северо-Западный край (так называли чиновники белорусские земли) из-за национально-освободительного движения считался политически неблагонадежным. Поэтому в восточных губерниях (Витебской, Минской, Могилевской) земства были введены лишь в начале XX в. (1903-1911 гг.), а в западных губерниях реформа так и не состоялась [18]. 2 апреля 1903 г. было утверждено «Положение об управлении земским хозяйством в губерниях Виленской, Витебской, Волынской, Гродненской, Киевской, Ковенской, Минской, Могилевской и Подольской». В течение года «Положение» было введено в Витебской, Минской и Могилевской губерниях [19]. Это в очередной

раз привело к реформированию сельской медицины. С 1903 г. в Полоцком уезде открывается 3-й врачебный участок.

Исходя из Правил об открытии аптек, утвержденных 5 февраля 1906 г., расстояние между сельскими аптеками устанавливалось в 15 верст [20]. Однако, учитывая, что лекарственное обеспечение сельских жителей Россонского района осуществлялось по-прежнему через сеть больничных аптек и аптек фельдшерских пунктов, расстояние между аптеками определялось расстоянием между лечебницами.

К 1910 г. в Витебской губернии было уже 69 аптек. Кроме вольных аптек имелась казённая аптека Витебской губернской земской больницы, одна аптека при амбулатории Витебского общества пособия бедным больным евреям без вольной продажи лекарств и одна аптека при амбулатории Двинского общества пособия бедным. При вольных аптеках в 1910 г. имелся следующий штат: магистров фармации – 3, провизоров – 52, аптекарских помощников – 89, учеников – 83. Было открыто 167 аптекарских магазинов. В 1914 г. в Полоцке были открыты три новые аптеки: Якова Белостоцкого, Иосифа Лунца и еврейского благотворительного общества Менделя Брейдо [21, 22]. Открылась сельская аптека Л.А. Шпаера в м. Клястицы Дриссенского уезда [23].

Управы по делам земского хозяйства были упразднены 14 марта 1911 г. в связи с образованием Губернской и Уездных земских управ (в т.ч. и Полоцкой земской управы). Их функции были переданы соответствующим отделам новых управ [2].

К 1913 г. число врачебных участков в Полоцком уезде выросло до четырех, а число лечебниц до трех. Мощность больниц составляла 75 коек, врачей было пять, фельдшеров – 14, одна фельдшерица-акушерка и четыре акушерки на 34705 жителей. Из четырех уездных врачей в Полоцком уезде – два работали на Россонщине. Один врач работал в Повалишенской лечебнице и один в Краснопольском врачебно-амбулаторном пункте. Площадь врачебного участка в Полоцком уезде составляла 1067 квадратных вёрст. Это была самая большая площадь участка среди всех 11 уездов Витебской губернии [22].

Часто на заседаниях Полоцкой земской управы обсуждались вопросы об устройстве общедоступной медицинской помощи в Полоцком уезде. В 1914 г. была учреждена межведомственная комиссия по пересмотру врачебно-санитарного законодательства, с предложением выяснить, сколько в уезде потребуется врачебных участков, какие именно, сколько потребуется выделить средств на их организацию. За исходную единицу в сельской местности устройства общедоступной врачебной помощи принимался «нормальный» врачебный участок с радиусом 10 верст (около 10,5 км) и с населением от 9 до 11 тысяч человек, оказывавший врачебную помощь как амбулаторную (для проходящих больных), так и коечную (стационарную) помощь, а также акушерскую помощь роженицам в лечебницах и на дому. Врачебная помощь должна была быть устроена в естественных центрах этих местностей. На 11 тысяч населения полагались один врач и три человека среднего медицинского персонала (из них не менее 2 фельдшеров или же фельдшер с акушеркой). В центре врачебного участка полагалось обустраивать лечебницу с кроватями для терапевтических, хирургических, острозаразных больных и для рожениц. Приемные покои с врачом или фельдшером во главе должны были быть устроены в известных местах, если они отстоят от лечебницы и места жительства врача более 12 верст [24].

Таким образом, на территории Россонского района к 1914 г. функционировала одна лечебница в имении Повалишено, два врачебно-амбулаторных пункта в имении Краснополье и местечке Клястицы и три фельдшерских пункта в д. Горбачево, д. Заборье и имении Соколище и одна сельская аптека в м. Клястицы.

Первая мировая война, близость фронта не способствовали дальнейшему развитию медицинской и аптечной сети. Финансирование урезалось, медицинские работники призывались в действующую армию. Дальнейшим планам по расширению медицинской и аптечной сети не суждено было сбыться. 13 врачебных участков на Полоцкий уезд, штат из 15 врачей, 43 сотрудников младшего медицинского медперсонала и 53 человек больничной прислуги так и остались в планах Полоцкой земской управы [24].

Война положила начало разорению и без того экономически слабых крестьянских хозяйств. Без примеси суррогатов питалось чистым хлебом только 4% крестьянского населения. Наплыв резервных воинских частей вызвали первые реквизиции на нужды армии. Мобилизация 3/4 мужчин лишила деревню мужской силы и рабочих рук. Удар по благополучию местного крестьянства нанесли революционные события 1917 г. и последующие немецкая и белопольская оккупация [25].

С большим недоверием встретило крестьянство Советскую власть. Тем не менее, можно говорить о том, что 3 октября 1918 г. начался новый этап в развитии медицинского обслуживания и лекарственного обеспечения населения Россонского района. В этот день был образован отдел здравоохранения исполнительного комитета Полоцкого уездного совета рабочих, крестьянских и красноармейских депутатов. При нем был организован фармацевтический подотдел [23].

Заключение

После присоединения земель Россонского региона к Российской империи началось реформирование медицины по примеру российской. Расширение численности штатов медицинских работников, организация амбулаторной и стационарной помощи на селе, открытие аптек, организация противоэпидемических мероприятий – все это способствовало улучшению медицинского обслуживания и лекарственного обеспечения местного населения.

Однако в силу ряда причин – бедность и неграмотность крестьянского населения, отсутствие промышленности, крупных торговых центров, большая удаленность населенных пунктов друг от друга, аграрный тип хозяйствования и др. – тормозили их развитие на территории Россонского региона.

Литература

1. Грицкевич, В.П. С факелом Гипократа: Из истории белорусской медицины / В.П. Грицкевич. – Минск: Наука и техника, 1987. – 271 с.
2. Беларуская міфалогія: Энцыклапед. слоун. / скл. С. Санько [і інш.]. – Минск: Беларусь, 2004. – 592 с.
3. Баршчэўскі, Я. Выбранныя творы / Я. Баршчэўскі. – Мінск: «Беларускі кнігазбор», 1998. – 480 с.
4. Годовальников, Г.В. История лекарствоведения / Г.В. Годовальников. – Молодечно: «Победа», 2007. – 256 с.
5. Витебская губерния: государственные, религиозные и общественные учреждения (1802 - 1917) / Т.Е. Леонтьева [и др.]. – Минск: БелНИИДАД, 2009. – 524 с.
6. Тищенко, Е.М. Здравоохранение Беларуси в составе Российской Империи (1795 – 1914): Методические разработки / Е.М. Тищенко. – Гродно, 1999. – 22 с.
7. Национальный Исторический Архив Республики Беларусь (НИАРБ). – Ф. 3224. – Оп. 1. – Д. 10. – Л. 48.
8. Памятная книжка Витебской губернии на 1862 год, 1861. – 378 с.
9. НИАРБ. – Ф. 2513. – Оп. 2. – Д. 52. – Л. 7.
10. НИАРБ. – Ф. 2513. – Оп. 2. – Д. 281. – Л. 27, 30, 31.
11. НИАРБ. – Ф. 2513. – Оп. 1. – Д. 129. – Л. 18 об, 23.
12. НИАРБ. – Ф. 2513. – Оп. 2. – Д. 1673. – Л. 1 об.
13. НИАРБ. – Ф. 2513. – Оп. 2. – Д. 53. – Л. 351, 467, 389.
14. НИАРБ. – Ф. 2513. – Оп. 2. – Д. 281. – Л. 30.
15. Моторова, Н.С. Организация системы медицинского обслуживания населения Витебской губернии в 1861-1914 гг. / Н.С. Моторова // Учёные записки УО «ВГУ им П.М. Машерова» Т. 6 Сб. науч. ст. – Витебск: Изд-во «ВГУ им. П.М. Машерова», 2007. – С. 58-62.
16. Обзор Витебской губернии: приложение ко всеподданнейшему отчету Витебского Губернатора за 1895 год, 1896. – 113 с.
17. Памятная книжка Витебской губернии на 1889 год, 1889. – 335 с.
18. Петрище, Т.Л. История медицины и фармации: Курс лекций / Т.Л. Петрище; под ред. д.м.н., проф. В.С. Глушанко. – Витебск, ВГМУ, 2010. – 567 с.
19. Кузьмин-Караваев, В.Д. Земство и деревня 1898-1903 / В.Д. Кузьмин-Караваев // Статьи, рефераты, доклады и речи. – С.-Петербург: б-ка «Общественной пользы», 1904. – 429 с.
20. НИАРБ. – Ф. 2513. – Оп. 2. – Д. 1648. – Л. 2.
21. Памятная книжка Витебской губернии на 1910 год, 1909. – 168 с.
22. Памятная книжка Витебской губернии на 1914 год, 1913. – 280 с.
23. Пуртов, А.В. Лекарственное обеспечение медицинских учреждений и населения Россонского района Витебской области в период национализации аптек и новой экономической политики (1918-1929 гг.) / А.В. Пуртов, Т.Л. Петрище // Вестник фармации. – 2011. – № 2. – С. 88-94.
24. Доклады Полоцкой уездной земской управы 4-му очередному уездному земскому собранию 25-27 ноября 1914 г. и журналы заседаний уездного земского собрания. – Полоцк, 1914 г. – 460 с.
25. Зональный Государственный Архив в г. Полоцке. – Ф. 104. – Оп. 1. – Д. 45. – Л. 15.

Поступила 24.02.2012 г.

Принята в печать 02.03.2012 г.

УЧЕНЫЙ, ПЕДАГОГ, УЧИТЕЛЬ

(к 60-летию заведующего кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии,
профессора Мядельца Олега Данииловича)

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

18 апреля 2012 года исполняется 60 лет со дня рождения и 40 лет трудовой деятельности заведующего кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Витебского государственного медицинского университета Мядельца Олега Данииловича.

Мяделец О.Д. родился в 1952 году в д. Красная Гора Шарковщинского района Витебской области в семье рабочего. Учился в местной школе, в 1968 году окончил 9 классов и в этом же году поступил в Островецкое медицинское училище (Гродненская область). В



Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии. Тел.: +375 (33) 697-85-69 – Соболевская И.С.

1970 году в связи с расформированием данного медучилища продолжил обучение в Юратишковском медицинском училище (Гродненская область), которое окончил с отличием в

1972 году. Работал фельдшером в психиатрической больнице, затем с мая 1972 года по июнь 1974 года служил в Советской Армии (г. Москва, фельдшер роты, прапорщик). В 1974 году поступил в Витебский государственный медицинский институт, который окончил с отличием в 1980 году. Был направлен в качестве стажера-исследователя на кафедру гистологии ВГМИ. С тех пор трудовая деятельность связана с Витебским медицинским университетом. С 1980 по 1982 гг. О.Д. Мяделец стажер-исследователь, с 1982 по 1985 - аспирант, с 1985 по 1989 - ассистент, с 1989 по 1990 - старший преподаватель, с 1990 по 1993 - докторант, с 1993 по 1994 - старший преподаватель, с 1994 по 1996 - профессор, с 1996 по настоящее время - заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ВГМУ.

С первого курса обучения в медицинском институте О.Д. Мяделец проявил повышенный интерес к научным исследованиям. На протяжении ряда лет он исследовал влияние общей глубокой гипотермии на организм животных. Им был получен ряд интересных данных о структурных изменениях в печени и коже при холодовом воздействии. Полученные данные докладывались на научных конференциях разного уровня. Автор награждался грамотами Министерства здравоохранения СССР и БССР, Министерства образования БССР. Интерес к гипотермии сохранился и после окончания института. Результаты исследования в этом направлении легли в основу кандидатской диссертации, защищенной в 1987 на тему «Морфофункциональные изменения в коже в норме и при общей глубокой гипотермии у белых крыс разных возрастов (морфометрическое и гистохимическое исследование)». По этой же тематике в 1994 г. защищена докторская диссертация на тему «Клеточные основы барьерно-защитной функции кожного региона при измененном температурном гомеостазе». В 1993 году О.Д. Мядельцу был выдан сертификат члена Нью-Йоркской академии наук. В 1996 г. ВАКом Республики Беларусь ему было присвоено ученое звание профессора.

Последние 20 лет О.Д. Мяделец занимается изучением морфологии хронических дер-

матозов: псориаза, атопического дерматита, буллезных дерматозов, псориатической и других видов эритродермий, паранеопластических дерматозов, алопеции, эозинофильных и нейтрофильных дерматозов и других видов кожной нозологии.

За время работы опубликованы следующие основные учебники, учебные пособия и монографии:

1. Мяделец О.Д. Курс лекций по цитологии, эмбриологии и общей гистологии для иностранных студентов. – Витебск, 1995. – 171 с.

2. Мяделец О.Д. Курс лекций по частной гистологии. – Витебск: Изд-во ВГМУ, 1996. – 276 с.

3. Краткий практикум по гистологии. – Витебск: Изд-во ВГМУ, 1997. – 90 с.

4. Мяделец О.Д., Адашкевич В.П. Функциональная морфология и общая патология кожи. Монография. – Витебск: ВГМУ, 1997. – 270 с.

5. Мяделец О.Д. Клеточные механизмы барьерно-защитных функций кожи и их нарушения при кожных заболеваниях. Монография. – Витебск: ВГМУ, 2000. – 282 с.

6. Актуальная дерматология / Адашкевич В.П., Мяделец О.Д., Саларев В.В. и др.. – М.: Медицинская книга, 2000. – 303 с.

7. Адашкевич В.П., Мяделец О.Д. Дерматозы эозинофильные и нейтрофильные. Монография – М.: Медицинская книга, 2001. – 272 с.

8. Адашкевич В.П., Мяделец О.Д., Тихоновская И.В. Алопеция. Монография. – М.: Медицинская книга, 2000. – 190 с.

9. Мяделец О.Д. Основы цитологии, эмбриологии и общей гистологии. – М.: Медицинская книга, 2002. – 367 с.

10. Мяделец О.Д. Основы частной гистологии. – М.: Медицинская книга, 2002. – 374 с.

11. Катин А.Я., Адашкевич В.П., Катина М.А., Мяделец О.Д. Гомеопатия в клинической дерматологии. Монография. – М.: Медицинская литература, 2002. – 233 с.

12. Мяделец О.Д. Гистология, цитология и эмбриология. Часть I. Цитология, эмбриология и общая гистология. – Витебск, 2000. – 311 с.

13. Мяделец О.Д. Гистология, цитология и эмбриология. Часть II. Частная гистология. – Витебск, 2001. – 328 с.

14. Мяделец О.Д., Адашкевич В.П. Морфофункциональная дерматология. Руководство. – М.: Медицинская литература, 2006. – 734 с.

15. Мяделец О.Д. Практикум по гистологии, цитологии и эмбриологии. – Витебск, 2003. – 440 с.

16. Мяделец В.О., Адашкевич В.П., Мяделец О.Д. Клинические и морфологические критерии псориазической эритродермии. Монография – Витебск: ВГМУ, 2010. – 225 с.

17. Мяделец О.Д. Анатомия и гистофизиология кожи. Глава в учебном руководстве / Адашкевич В.П., Козин В.М. Кожные и венерические болезни. – М: Медицинская литература, 2006. – С. 4-55.

18. Мяделец О.Д. Общепатологические процессы в коже. Глава в учебном руководстве / Адашкевич В.П., Козин В.М. Кожные и венерические болезни. – М: Медицинская литература, 2006. – С. 63-87.

19. Мяделец О.Д., Кичигина Т.Н., Бобр О.А. Морфофизиологические основы барьерно-защитной функции ротовой полости. – Витебск: Изд-во ВГМУ, 2005. – 120 с.

20. Мяделец О.Д. Гистофизиология и эмбриогенез органов ротовой полости. – Витебск: Изд-во ВГМУ, 2003. – 158 с.

21. Мяделец О.Д. Гистология, цитология и эмбриология человека. – Витебск: Изд-во ВГМУ, 2007. – 350 с.

22. Mialelets A.D., Bobr A.A. Selected themes of histology, cytology and embryology core. – Vitebsk: VSMU, 2003. – 180 p.

23. Мяделец О.Д., Кичигина Т.Н., Мяделец Н.Я. Словарь терминов по общей гистологии, цитологии и эмбриологии. – Витебск: Изд-во ВГМУ, 2007. – 120 с.

О.Д. Мяделец – автор более 400 научных и учебно-методических трудов, в том числе 3 инструкций на метод. Автор 21 учебного пособия, 3 из которых – с грифом Министерства образования РБ. Им подготовлены и изданы сборники тестовых заданий и ситуационных задач.

На кафедре, руководимой О.Д. Мядельцем, осуществляется внедрение в учебный процесс компьютерных технологий. К настоящему времени подготовлен обширный банк

компьютерных презентаций для лекций и практических занятий. Из них профессором О.Д. Мядельцем лично изготовлены 25 презентаций. Эта работа продолжает совершенствоваться. Профессор О.Д. Мяделец принимал участие в написании «Типовой программы по гистологии, цитологии и эмбриологии» (1997 г.), а также является разработчиком «Программы по гистологии, цитологии и эмбриологии для слушателей факультета повышения квалификации».

Научные достижения О.Д. Мядельца заключаются в следующем. Изучены и изучаются клеточные механизмы раневого процесса, патогенеза и саногенеза псориаза, атопического дерматита, эритродермий, эозинофильных дерматозов, полосовидной атрофии, вульгарных акне и других хронических дерматозов. Исследована динамика клеточной популяции кератиноцитов при данных заболеваниях, показано, что соотношение митотической активности кератиноцитов и их апоптотической гибели на разных стадиях патологического процесса различно, а при ремиссии, наступающей в результате лечения современными методами, апоптоз кератиноцитов существенно превышает уровень их митотической активности, что лежит в основе нормализации строения эпидермиса. В своей научной работе О.Д. Мяделец стремится подчинить научные исследования запросам практического здравоохранения. Конкретные научные достижения кафедры выражаются в следующем:

1. Установлен факт органотипической регенерации кожи при заживлении кожной раны в условиях измененного температурного гомеостаза и голодания (О.Д. Мяделец, О.А. Бобр).

2. Изучены патоморфологические критерии резистентности к терапии торпидных форм псориаза (В.В. Антилевский, О.Д. Мяделец).

3. Изучены патоморфологические изменения в коже волосистой части головы при различных формах гнездной алопеции (Ю.А. Фомченко, О.Д. Мяделец).

4. Изучены патоморфологические особенности паранеопластических дерматозов (С.М. Хассуна, О.Д. Мяделец).

5. Изучены патоморфологические особенности некоторых эозинофильных дерматозов (О.С. Зыкова, О.Д. Мяделец).

6. Изучены патоморфологические особенности различных форм вульгарных акне (М.А. Катина, О.Д. Мяделец).

7. Изучены патоморфологические особенности вторичных эритродермий (псориатической, паранеопластической, идиопатической, экзематозной, атопической) (В.О. Мяделец, О. Д. Мяделец).

8. Изучены морфологические критерии холодовой смерти человека (О.Д. Мяделец, Е.В. Стефаненко).

Под руководством и при консультировании проф. О.Д. Мядельца защищены и утверждены 1 докторская и 11 кандидатских диссертаций. В настоящее время им осуществляется руководство 4 кандидатскими диссертациями.

На кафедре под руководством профессора О.Д. Мядельца успешно работает студенческий научный кружок. Студенческие научные работы неоднократно удавались 1 категории на Республиканском смотре-конкурсе студенческих научных работ.

Данные научных разработок широко внедряются в практику здравоохранения. Результаты научных исследований широко внедряются в учебный процесс ряда кафедр ВГМУ, на кафедрах гистологии, цитологии и эмбриологии Белорусского, Украинского и Гродненского медицинских университетов, Гомельского медицинского университета, Смоленской

и Ярославской медицинских академий. За последний год получены более 50 актов внедрения научных данных в учебный процесс.

Создана научная школа, занимающаяся вопросами разработки и внедрения в практику здравоохранения новых морфологических методов диагностики заболеваний.

О.Д. Мяделец награжден значками «Отличник здравоохранения» и «Отличник образования» Республики Беларусь, неоднократно награждался грамотами и памятными подарками руководства университета, Витебского городского и областного исполкомов, Министерства образования РБ.

О.Д. Мяделец выполняет также большую общественную работу. Он является Председателем Витебского областного общества «Знание», членом Президиума Республиканского научного общества АГЭ, членом специализированного Совета по защите диссертаций; членом редакционного Совета журналов «Морфология» и «Морфологические ведомости»; членом редакционной коллегии журнала «Вестник витебского государственного медицинского университета».

Свой юбилей профессор Мяделец О.Д. встречает в расцвете творческих и жизненных сил.

Сотрудники кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии сердечно поздравляют О.Д. Мядельца с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, новых творческих успехов, а также счастья и благополучия.

Поступила 21.12.2011 г.
Принята в печать 02.03.2012 г.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Цель журнала «Вестник ВГМУ» состоит в том, чтобы представить аудитории оригинальные работы ученых ВГМУ, Беларуси, СНГ и других стран, имеющие значение для медицины, нормальной жизнедеятельности и совершенствования преподавания в медицинском вузе. В журнале могут печататься статьи иностранных авторов на английском языке.

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь по медицинской, фармацевтической и биологической отраслям науки. Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания.

Журнал печатает:

- **ПОЛНОРАЗМЕРНЫЕ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ.** Такие статьи содержат результаты оригинальных исследований.

- **ОБЗОРЫ.** Цель обзоров состоит в изложении существа проблемы и ее важности. Изложение материала должно быть доступно специалистам смежных областей. Основное внимание обзоров следует сконцентрировать на результатах современных исследований.

- **КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ.** Раздел предназначен для публикации результатов наиболее актуальных научных исследований, представляющих особую важность. Желательно, чтобы краткое сообщение не превышало 3-х страниц машинописного текста и содержало не более 2-х иллюстраций. Сообщения должны быть исчерпывающими по своему содержанию и начинаться с небольшого вводного абзаца, убеждающего читателя в необходимости прочтения всего сообщения.

- **ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ.** Этот раздел журнала содержит материалы переписки с редакцией, касающиеся критических замечаний по поводу опубликованных в журнале работ, или информацию, требующую безотлагательного обсуждения.

- **НОВОСТИ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** В этом разделе освещаются вопросы, связанные с научным прогрессом в Республике Беларусь. Публикуются также материалы по результатам прикладных разработок, рекламируется продукция биотехнологической и фармацевтической промышленности и др.

- **ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕДСТОЯЩИХ НАУЧНЫХ ФОРУМАХ.** Этот раздел предназначен для публикации предварительных сообщений о планируемых научных форумах, представляющих интерес для международной научной общественности.

Объем научной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другое), что соответствует 8 страницам текста, напечатанного через 2 интервала между строками. Краткие сообщения – 3 страницы, обзор литературы – 15 страниц.

В редакцию направляются два экземпляра рукописи. Размеры полей: сверху – 2,5 см; снизу – 2,5 см; слева – 2 см; справа – 2 см. Текст статьи и графические файлы иллюстраций необходимо представить на дискете 3,5 дюйма стандартного формата. При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word или Word Perfect. При этом запрещается использование жирного шрифта и курсива.

Рукописи статей представляются на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке).

Каждая полноразмерная статья должна включать следующие элементы:

- аннотацию;
- фамилию и инициалы автора (авторов) статьи, ее название;
- введение;

- основную часть, включающую разделы «Методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение»;
- заключение, завершаемое четко сформулированными выводами;
- список использованной литературы.

Название статьи должно отражать основную идею выполненного исследования, быть по возможности кратким, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

Титульная страница должна содержать: полное название статьи; фамилии и инициалы всех авторов, их место работы, а также почтовый адрес и телефоны всех авторов; сокращенный вариант названия статьи (не более 40 знаков); ключевые слова (не более 6) для составления указателя.

Аннотация на русском и английском языках (100-150 слов) должна содержать: вводную часть, краткое описание методов, результатов исследования и заключение, а также ясно излагать содержание статьи и быть пригодной для опубликования в аннотациях к журналам отдельно от статьи. В аннотации на английском языке обязательно указываются название статьи, фамилия и инициалы авторов на английском языке.

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 02.03.2012 г. Формат 1/8.

Бумага типографская №2. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 21,39

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.