

ISSN 1607-9906

ВЕСТНИК

ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Том 11

№ 2

2012



*Ежеквартальный рецензируемый
научно-практический журнал*

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского
университета

Том 11

№2

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

Князева М.А.

Ошибки при работе с фотополимеризующими устройствами в стоматологии

Куликов В.А.

Фремингемское Исследование Сердца: 65 лет изучения причин атеросклероза

Биохимия

Ковалева М.В., Анисович М.В., Афонин В.Ю.

Гематологические и цитогенетические особенности действия лизиноприла и каптоприла при генетически обусловленной артериальной гипертензии

Гистология, цитология, эмбриология

Мяделец О.Д., Соболевская И.С.

Особенности распределения эпидермальных липидов и липидов поверхности кожи человека, крысы и свиньи

Соболевская И.С.

Некоторые морфометрические показатели липиднакапливающих и липидсинтезирующих структур кожи человека

Анатомия человека

Самохина А.В., Пивченко П.Г.

Особенности гистоструктуры и морфометрических характеристик различных отделов экстраорганных желчевыводящих путей у человека

Краснобаев В.А.

Морфологические особенности мышечной ткани простаты человека в пренатальном периоде онтогенеза

Усович А.К., Краснобаев В.А.

Структурная организация мышечной ткани простаты человека в постнатальном периоде онтогенеза

Хирургия

Штурич И.П.

Лечение пациентов с послеоперационными вентральными грыжами

CONTENTS

Review

6 Knyazeva M.A.

Errors in the work with photopolymerizing devices in dentistry

16 Kulikov V.A.

The Framingham Heart Study: 65 years of studying atherosclerosis causes

Biochemistry

25 Kovalyova M.V., Anisovich M.V., Afonin V.Y.

Hematologic and cytogenetic characteristics of lisinopril and captopril effect in genetically induced arterial hypertension

Histology, cytology, embryology

34 Myadelets O.D., Sobolevskaya I.S.

Features of allocation of epidermal lipids and skin surface lipids in human beings, rats and pigs

41 Sobolevskaya I.S.

Some morphometric parameters of lipid-containing and lipid-synthesizing structures of human skin

Human anatomy

52 Samokhina A.V., Pivchenko P.G.

The main features of histostucture and morphometric characteristics of different parts of extrahepatic biliary ducts in human beings

59 Krasnobayev V.A.

Morphologic features of muscular tissue of the human prostate in the prenatal period of ontogenesis

65 Usovich A.K., Krasnobayev V.A.

Structural organization of muscular tissue of the human prostate in the postnatal period of ontogenesis

Surgery

71 Shturich I.P.

Treatment of patients with postoperative ventral hernias

Акушерство и гинекология

Занько А.С., Арестова И.М., Баркун Г.К.
Анализ перинатальных заболеваний и потерь при внутриутробных инфекциях в Витебской области и пути их снижения

Фомина М.П.
Особенности плацентарного кровотока при плацентитах

Педиатрия

Зуева О.С., Зуев Н.Н.
Применение витаминно-минеральных комплексов у детей: обоснованность назначения

Инфекционные и паразитарные болезни

Пашинская Е.С., Бекиш Л.Э., Семенов В.М., Бекиш В.Я., Зорина В.В.
Особенности комбинированного лечения трихинеллеза

Пашинская Е.С.
Окислительный стресс и изменение содержания микроэлементов в тканях эмбрионов самок крыс при экспериментальном трихинеллезе

Гигиена и экология

Ушков С.А., Шевляков В.В., Эрм Г.И., Чернышова Е.В., Буйницкая А.В.
Сенсибилизирующая способность белоксодержащих субстанций разных видов крупяной пыли

Аллергология и иммунология

Карпук Н.А., Карпук И.Ю., Новиков Д.К.
Диагностика аллергии на кобальт и медь in vivo у пациентов с непереносимостью металлов

Карпук Н.А., Карпук И.Ю.
Анализ результатов диагностики аллергии на металлы различными методами in vitro и in vivo

Психиатрия и наркология

Кирпиченко А.А., Обьедков В.Г., Нестерович А.Н.
Дименсиональная модель шизофрении: подтверждающий факторный анализ симптомов

Копытов А.В.
Роль семейной среды в формировании алкогольной зависимости у подростков и молодых людей мужского пола

Obstetrics and gynecology

Zanko A.S., Arestova I.M., Barkun G.K.
The analysis of perinatal diseases and infant mortality from intrauterine infections in Vitebsk region and the ways of their reduction

Fomina M.P.
The peculiarities of placental blood flow in placentitis

Pediatrics

Zuyeva O.S., Zuyev N.N.
The use of vitamins and minerals complexes in children: substantiation of administration

Infectious and parasitic diseases

Pashinskaya E.S., Bekish L.E., Semenov V.M., Bekish V.Y., Zorina V.V.
The peculiarities of combined treatment for trichinellosis

Pashinskaya E.S.
Oxidation stress and the changes of trace elements content in the embryos tissues of female rats in experimental trichinellosis

Hygiene and ecology

Ushkov S.A., Shevlyakov V.V., Ehrm G.I., Chernyshova E.V., Buynitskaya A.V.
Sensibilizing capability of albuminiferous substances of different types of groats dust

Allergology and immunology

Karpuk N.A., Karpuk I.Y., Novikov D.K.
The diagnosis of allergy to cobalt and copper in vivo in patients with intolerance to metals

Karpuk N.A., Karpuk I.Y.
The analysis of the diagnosis results of allergy to metals by means of various in vitro and in vivo methods

Psychiatry and narcology

Kirpichenko A.A., Obyedkov V.G., Nesterovich A.N.
The dimensional model of schizophrenia: confirmatory factor analytic study of symptoms

Kopytov A.V.
The role of family environment in the development of alcohol dependence in teen-agers and young males

Стоматология

Луцкая И.К., Кавецкий В.П.

Комплексная оценка качества адгезивных волоконных конструкций

Фисюнов А.Д., Чернявский Ю.П.

Результаты применения препарата «Холисал» в амбулаторной стоматологической практике

Байтус Н.А.

Современный взгляд на выбор материалов при лечении хронических воспалительно-деструктивных процессов тканей апикального периодонта

Еленская Ю.Р.

Оценка эффективности местного лечения герпетического стоматита у детей с использованием полотна трикотажного медицинского сетчатого для мажевых повязок

Педагогика и психология высшей школы

Королькова Н.К., Медведева Л.З., Волкович Т.К., Приступа В.В., Морхат М.В.

Ситуационно-ролевые игры как метод обучения клиническим дисциплинам

История медицины

Артёмченко Н.А., Петрише Т.Л.

Историко-генетический анализ деятельности врачей в системе первичной медицинской помощи

Правила для авторов

Dentistry

158 Lutskaya I.K., Kavetsky V.P.

Complex assessment of the quality of the adhesive fiber-reinforced composites

165 Fisyunov A.D., Chernyavsky Y.P.

The results of «Holisal» preparation application in ambulatory dental practice

171 Baytus N.A.

Modern approach to the choice of materials in the treatment of chronic inflammatory – destructive processes of apical periodontium tissues

179 Yelenskaya Y.R.

The efficacy evaluation of topical treatment of herpetic stomatitis in children with the use of knitted medical reticulated material for salve dressings

Pedagogics and psychology of higher school

184 Korolkova N.K., Medvedeva L.Z., Volkovich T.K., Pristupa V.V., Morkhat M.V.

Role-play sessions as a method of clinical subjects teaching

189 History of medicine

Artyomenko N.A., Petrishche T.L.

Historical and genetic analysis of doctors' activity in the system of primary medical care

200 Instructions for authors

ОШИБКИ ПРИ РАБОТЕ С ФОТОПОЛИМЕРИЗУЮЩИМИ УСТРОЙСТВАМИ В СТОМАТОЛОГИИ

КНЯЗЕВА М.А.

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

Резюме. В статье проанализированы возможные ошибки при работе с фотополимеризующими устройствами в стоматологии и осложнения, к которым может привести нарушение принципов их эксплуатации и методики полимеризации пломбировочных материалов. Подробно описаны ошибки, связанные с приборами для полимеризации: не систематическое измерение интенсивности светового потока, не регулярная замена интерференционного светофильтра и очищение отражающего зеркала, использование в работе загрязненного световода с механическими повреждениями. В публикации также представлены ошибки, связанные с методикой полимеризации: не используются функция «мягкий старт», принцип «направленной полимеризации», техника «финишного» засвечивания, светотрансмиссионные клинья, фокусирующие насадки, защитные приспособления; не учитываются «ингибированный кислородом слой», интенсивность источника света и время полимеризации материала, влияние C-фактора на качество реставраций.

Ключевые слова: галогеновые фотополимеризаторы, светодиодные устройства для светоотверждения, фотополимеризация стоматологических материалов, интенсивность светового потока, полимеризационная усадка, мономеры композита, ультрафиолетовое и инфракрасное излучения.

Abstract. In this article possible errors in the work with photopolymerizing devices used in dentistry are analyzed. Complications that may result from the infringement of the principles of their operation and filling materials polymerization technique are also described. Errors connected with the devices for polymerization: unsystematic measuring of the intensity of the light flux, irregular substitution of the interference light filter, and forgetting to clean the reflecting mirror, using mechanically damaged contaminated light guide in the work are described in detail. This publication also presents the errors connected with the technique of polymerization: the function «soft start», the principle of «directed polymerization», the technique of «finish» light-striking, light gearbox wedges, focusing nozzles, protective devices are not used; «oxygen inhibited layer», the intensity of the light source and material polymerization time, the influence of C-factor on the quality of restorations are not considered.

Методика реставрация дефектов твердых тканей зубов с использованием материалов светового отверждения

Адрес для корреспонденции: 210015, г.Витебск, пр-т Московский, 30-56. Моб. тел.: +375 (29) 515-75-86 – Князева М.А.

остается актуальной в связи со сложностью и неоднозначностью этого процесса [1, 2]. Большой проблемой в настоящее время остается малая информированность врачей-стоматологов и зубных врачей об особенностях применения фотополимеризаторов в зависимости от их рабочих характеристик [3].

Целью настоящей работы является обобщение материалов исследований, отражающих возможные ошибки при работе с фотополимеризующими устройствами в стоматологии и осложнения, к которым могут привести нарушения правил их эксплуатации и методики световой полимеризации пломбировочных материалов.

Качество пломб из светоотверждаемых стоматологических материалов в большой степени связано с оснащением рабочего места врача-стоматолога, знанием структуры и показаний к использованию материалов, технологии применения композиционных материалов и др. (Виноградова Т.Ф., Уголева С., 1995; Уголева С., 1996; Макеева И.М., 1997; Штейнгарт М.З., 1997). Среди указанных факторов большое значение отводится устройствам для фотополимеризации пломбировочных материалов и технике их использования, информация о которой зачастую носит противоречивый характер (Боровский Е.В. с соавт., 1996; Иоффе Е., 1997; Борисенко А.В., 1999; Иоффе Е., 2008; Boer W.M., 1999; Rueggeberger F. et al., 2005).

Ошибки при работе с фотополимеризующими устройствами можно разделить на следующие группы:

I. Ошибки, связанные с приборами для фотополимеризации

II. Ошибки, связанные с методикой полимеризации.

Ошибки в работе с фотополимеризующими устройствами могут приводить к следующим осложнениям:

– отрыв пломбировочного материала от стенок полости зуба и микроподтекание, возникающие вследствие полимеризационной усадки материала (которая может составлять от 2 до 4 объемных процентов), а как следствие, развитие рецидива кариеса и его осложнений;

– повышенное содержание не прореагировавшего мономера композита (максимальная конверсия композита происходит на 75-80%), приводящее к токсическому воздействию на пульпу зуба, ткани периодонта и слизистую оболочку ротовой полости, а также к общей аллергизации организма;

– жалобы пациентов на постпломбировочные боли в зубе, возникающие вследствие дебондинга и морфологических изменений в пульпе зуба, наступающие в результате нарушения методики полимеризации и под воздействием инфракрасной тепловой составляющей светового потока;

– ухудшение механических характеристик пломбировочного материала (пластичность, твердость), в результате чего наблюдается заметное ухудшение клинических и эстетических параметров реставрации;

– сухость в ротовой полости после длительного воздействия активирующей лампы, например при выполнении больших реставрационных работ, при отбеливании зубов, что связывают с повреждающим влиянием света на малые слюнные железы;

– наличие ультрафиолетового и инфракрасного («паразитных») излучений может привести к развитию конъюнктивита, атрофии сетчатки глаза, помутнению хрусталика, ожогам роговицы пациента, врача и его помощника, повреждению кожи рук врача и ассистента, придерживающего и направляющего световод.

Ошибки, связанные с приборами для полимеризации

Ошибки при работе с галогеновыми фотополимеризаторами

1. Не регулярное измерение плотности светового потока фотополимеризационного устройства.

Основное требование, которое предъявляется к фотополимеризационному устройству, – это излучение стабильного во времени светового потока определенной плотности и диапазона [4, 5]. Достаточная мощность полимеризационных приборов важна для снижения содержания остаточного мономера в композите. Мощность света можно непосредственно измерять с помощью встроенного или автономного радиометра (рис. 1).

Считается, что мощность галогенового полимеризатора не должна быть меньше 300 мВт/см², а сам прибор следует проверять ежедневно перед началом работы [5].



Рис. 1. Радиометр для галогеновых полимеризаторов.

Галогеновая лампочка постепенно теряет свою мощность, поэтому замену ее следует производить, когда контрольным прибором будет зафиксировано уменьшение интенсивности ее свечения ниже предела, необходимого для полноценной полимеризации материала.

2. Не регулярная замена интерференционного светофильтра.

Из всего количества образующегося света для полимеризации достаточно 0,5%-0,7%, а оставшаяся его часть превращается в тепло.

С целью предотвращения теплового излучения устанавливается специальный интерференционный светофильтр, который зеркально отражает весь спектр излучения, кроме синего длиной волны 400-500 нм (рис. 2).

Во время работы лампы фильтр разогревается до 200°C, после чего остывает и этот процесс повторяется многократно. Влага и пары растворителя адгезивной системы во время охлаждения конденсируются на его по-



Рис. 2. Интерференционный светофильтр.

верхности, а при нагревании – испаряются. Такой циклический процесс разрушает окисные слои, в результате чего фильтры могут приходить в негодность – снижается энергетическая светимость исходящего потока и повышается удельная мощность ультрафиолетового и инфракрасного («паразитных») излучений [6, 7].

1. Неблагоприятное воздействие ультрафиолетового и инфракрасного излучений галогеновой лампы на организм врача и ассистента (Gaborian F et al., 1993; Hemmer W. et al., 1996).

1) Световое излучение в видимой синей области спектра свободно проникает сквозь прозрачные оптические среды глаза (роговицу, стекловидное тело, хрусталик) и воздействует на сетчатую оболочку глаза. При больших интенсивностях такое воздействие вызывает фотохимические повреждения сетчатки.

2) Ряд авторов отмечают развитие конъюнктивита (Medina G.E., 1997), атрофии сетчатки глаза (Davis L.G. et al., 1995), помутнение хрусталика (Katsugama S. et al., 1996), ожоги роговицы (Рощупкин Д.И. и соавт., 1993) врача и его помощника.

3) Световой поток с наличием ультрафиолетовой и инфракрасной составляющих может привести к повреждению кожи рук врача и ассистента, придерживающего и направляющего световод (Hemmer W. et al., 1996).

2. Неблагоприятное воздействие «паразитных» излучений галогеновой лампы на организм пациента.

1) Инфракрасный компонент светового потока при длительном воздействии способен вызвать ожог пульпы с последующим ее некрозом [8, 9].

2) Увеличение «паразитной» тепловой составляющей может привести к заболеваниям периодонта (Андреев С.В., 2002).

3) Длительное воздействие активирующей лампы приводит к ощущению сухости в полости рта больного, что связывают с повреждающим влиянием света на малые слюнные железы (Bednarska K. et al., 1999).

4) Под действием теплового излучения происходит изменение процесса фотополимеризации композиционных материалов, содержащих инициатор камфорохинон, приводящее к ухудшению механических характеристик пломбировочного материала (пластичность, твердость), в результате чего наблюдается заметное ухудшение клинических и эстетических параметров реставрации.

5) Неравномерная полимеризация композита вследствие низкой теплопроводности пломбировочного материала приводит к возникновению местных внутренних напряжений и деформации.

Доказана необходимость регулярной замены интерференционного фильтра – приблизительно 1 раз в год [1].

3. Не регулярное очищение отражающего зеркала лампочки.

Во время работы прибора поверхность покрытого серебром зеркала, расположенного за лампой, нагревается, а при выключении – остывает, на ней часто конденсируются пары растворителей адгезивных систем или влага, что вызывает ее потускнение (рис. 3).

Крайне важно, чтобы поверхность зеркала была абсолютно чистой и для восстановления отражающей способности его нужно периодически протирать ваткой, смоченной спиртом [7, 10].

4. Использование в работе загрязненного световода с механическими повреждениями.

Для передачи излучения от галогеновой лампочки непосредственно к пломбировочно-

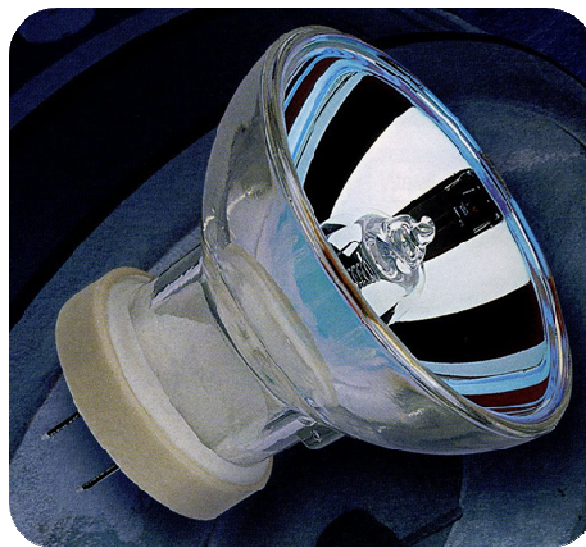


Рис. 3. Лампочка галогеновая со светоотражающим зеркалом.

му материалу используют волоконный либо монолитный световод (рис. 4), так как сам источник света имеет высокую температуру и не может в процессе полимеризации располагаться в непосредственной близости от пломбируемого зуба.

Загрязнение торцевой части световода пломбировочным материалом, а также его механические повреждения – сколы, трещины вызывают рассеивание света, уменьшая его мощность (Е.В. Боровский, 1996, Е.Иоффе, 1996). Поэтому кончик световода периодически нужно очищать от прилипших частиц пломбировочного материала и адгезивной



Рис.4. Световод оптоволоконный с защитным колпачком.

системы [4, 5]. А в случае даже незначительного скола торцевой части световода необходимо произвести его замену на новый.

5. Преждевременное отключение галогеновой лампы от электросети.

Значительное выделение тепла при работе фотополимеризующего устройства требует постоянного отвода тепла от галогеновой лампочки и прилегающих к ней частей лампы с помощью охлаждающего вентилятора. И, несмотря на то, что использование вентилятора вызывает неприятный шум и вибрацию, в целях предотвращения перегрева галогеновой лампочки, светофильтра, фокусирующего зеркала и корпуса нельзя отключать лампу от электросети при работающем вентиляторе.

6. Использование полимеризационных приборов без электронного стабилизатора напряжения.

Для предотвращения перегорания лампы накаливания при повышении сетевого питания или резкого снижения энергетической светимости при понижении сетевого питания необходим малогабаритный электронный стабилизатор напряжения (мощностью до 100 Вт), если он не включен в комплектацию полимеризующего устройства.

Ошибки при работе со светодиодными фотополимеризаторами

1. Не регулярное проведение тестирования фотополимеризационного устройства.

Мощность светодиодного полимеризатора не должна быть меньше 400 мВт/см^2 , а

сам прибор следует проверять ежедневно перед началом работы [11, 12, 13].

2. Светодиодные приборы не рекомендуются для отверждения материалов с системами инициации, отличными от камфорохинона, поскольку светодиод имеет узкий диапазон длины волны.

3. Несвоевременная замена источника питания.

Использование светодиодных полимеризаторов, работающих от аккумуляторных батарей (хотя и доказывается их полная клиническая пригодность (А.С. Shortall, 1997)), не гарантирует стабильную исходящую мощность светового потока в случае несвоевременной замены источника питания.

Ошибки, связанные с методикой полимеризации

1. Расположение кончика световода на значительном расстоянии от поверхности засвечивания.

Интенсивность света, выходящего из торцевой части световода, рассеивается молекулами воздуха на пути к поверхности засвечивания и уменьшается. Для проведения адекватной полимеризации и снижения содержания остаточного мономера в композите кончик световода должен располагаться как можно ближе к поверхности отверждаемого материала (рис. 5).

Однако характерная анатомия зубов и конфигурация отпрепарированных кариозных полостей не всегда позволяет расположить

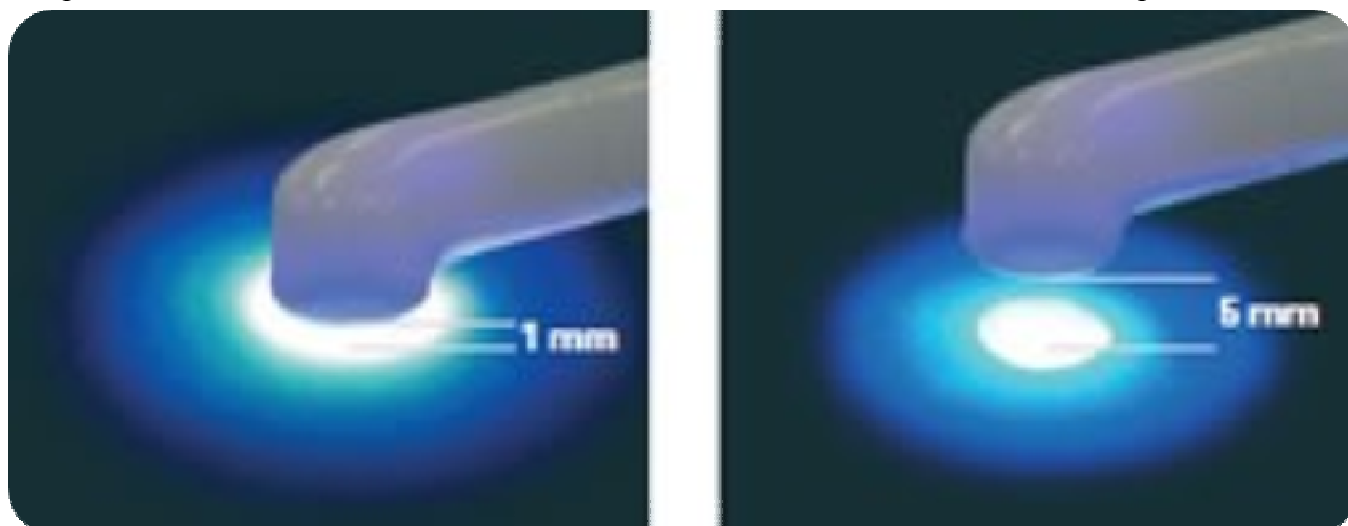


Рис. 5. Размер светового пятна в зависимости от приближения или удаления лампы.

световод непосредственно у поверхности засвечивания. Полимеризацию часто выполняют на расстоянии 5-7 мм от материала. R.L.Sakaguchi в своих исследованиях установил значительное снижение интенсивности светового потока при удалении световода от полимеризуемой поверхности уже на 2 мм [11]. По данным В. Haller (2006), на расстоянии более 6 мм мощность пучка света может составлять менее одной трети мощности при выходе из световода (табл. 1).

2. Отсутствие функции «мягкий старт».

Высокая мощность излучения в начальный момент полимеризации является фактором, способствующим большему полимеризационному стрессу и усадке материалов (Е. Иоффе, 1997, W.M. Boer, 1999). Для компенсации эффекта полимеризационного стресса разработаны полимеризаторы, имеющие функцию «мягкий старт» (рис. 6), которая заключается в плавном постепенном увеличении мощности излучения в течение первых секунд засвечивания материала [14, 15].

Если у стоматолога нет фотополимеризационной лампы с функцией «мягкий старт», то по рекомендации ряда авторов возможно производить засвечивание материала первые 10 секунд с расстояния 0,5-1 см, а оставшееся

время – с максимально близкого расстояния [16, 17].

3. Не учитывается интенсивность источника света и время полимеризации материала в зависимости от его физических и химических свойств, температура окружающей среды.

Процесс полимеризации зависит от физических и химических свойств композита и определяется модулем эластичности. Чем ниже модуль эластичности, тем выраженнее сила усадки. Степень конверсии материала прямо пропорциональна интенсивности источника света и времени полимеризации [10]. Однако высокоинтенсивный свет вызывает значительно большее нагревание тканей, а соотношение между мощностью светового потока и полимеризационным стрессом является прямо пропорциональным. Это в свою очередь может привести к нарушению краевого прилегания, микроподтеканию, вторичному кариесу и патологии пульпы. Для уменьшения эффекта полимеризационного стресса применяется функция «мягкий старт» и техника «сотовой полимеризации» [18]. На кончик световода устанавливается цилиндрическая насадка (рис. 7), в которой komponуются 10-50 микросветоводов, чередующихся со световыми заглушками.

Таблица 1

**Зависимость мощности излучения от расстояния до поверхности засвечивания
(В. Haller, 2006)**

Расстояние в миллиметрах от световода до поверхности засвечивания	Мощность излучения, мВт/см ²
0,0	450,0
2,5	380,0
5,0	250,0
7,5	180,0
10,0	125,0
15,0	57,0
20,0	30,0
30,0	12,0

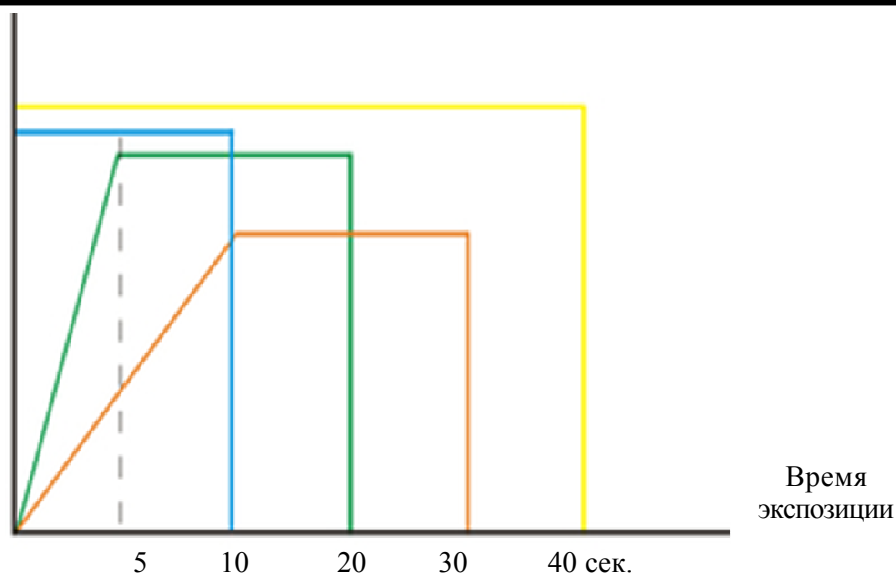


Рис. 6. Графики режимов полимеризации.



Рис. 7. Насадки на световод для выполнения «сотовой полимеризации».

Световой поток проходит через микро-световоды, и на поверхность композита проецируются «соты». Диаметр отдельного микро-световода может быть различным, от 0,2 мм до 0,8 мм. В композите формируются зоны активной и пассивной полимеризации в первой трети временного цикла облучения (рис. 8). Пассивные зоны, где эластичное состояние (или Pre-gel состояние) материала сохраняется дольше, выполняют роль буфера для поглощения усадки композита в активных зонах, за счёт разности модуля эластичности.

4. Врач неправильно определяет толщину слоя засвечиваемого материала в зависимости от его цвета и opakовости.

Толщина полимеризуемых opakового – дентинного слоя и темных цветов материала

(B_{3-4} , C_{2-4}) должна составлять приблизительно 1,0 мм, эмалевого и светлых цветов материала (A_{1-2}) – 1,5-2,0 мм. В целом толщина полимеризуемого слоя не должна превышать 2,0 мм [19].

5. В работе не используются светотрансмиссионные клинья, фокусирующие насадки и световоды меньшего диаметра.

Мощность света на кончике световода неравномерная: наибольшую интенсивность свет имеет по центру пучка. Поэтому отвердевший композит имеет пулевидную форму. Это может приводить к недостаточному отверждению реставраций в проксимальных придесневых участках II класса [3].

Для уменьшения расстояния от торцевой части световода до поверхности засвечивания

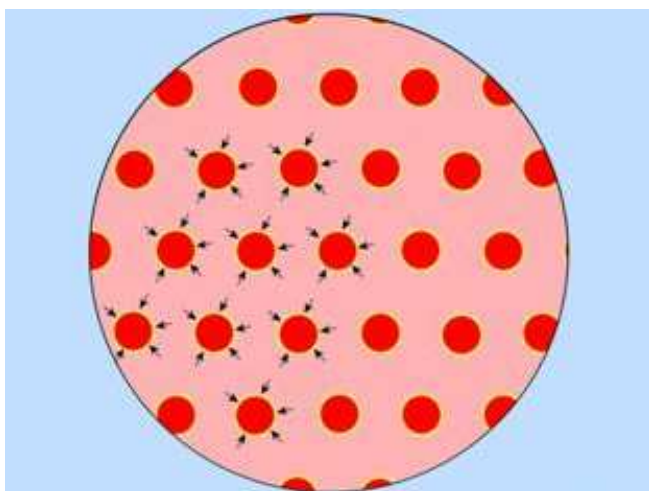


Рис. 8. На поверхности композита сфокусировано с десяток параллельных микролучиков, с зонами светового пробела.

в интерпроксимальных участках реставрации рекомендовано применение светотрансмиссионных клиньев и различных фокусирующих насадок [2, 16,]. Для приближения кончика световода к полимеризуемой поверхности предложены световоды меньшего диаметра (рис. 9).

6. *Пренебрежение принципом «направленной полимеризации».*

Ряд исследователей установили, что при полимеризации фотокомпозитов вектор усадки этих материалов направлен к источнику

излучения (Е. Иоффе, Е.В. Боровский, И.М. Макеева, 1996). Поэтому при полимеризации для уменьшения силы отрыва пломбировочного материала от стенок полости зуба следует применять технику «направленной полимеризации».

Она заключается в наложении композиционного материала диагональными слоями не более чем на две поверхности: горизонтальную (дно) и одну из вертикальных (стенку). При этом полимеризация в начальный момент времени должна производиться не со стороны свободной поверхности композита, а через покрытую композиционным материалом стенку зуба [17, 20].

7. *В работе не учитывается влияние С-фактора на силу отрыва композита от твердых тканей зубов при полимеризации.*

Влияние фактора конфигурации отпрепарированной кариозной полости, так называемого С-фактора, на силу отрыва композита от твердых тканей зубов при полимеризации подтверждается научными исследованиями многих авторов [2, 19]. С-фактор – это отношение количества связанных поверхностей зуб-композит к количеству свободных. Чем меньше будет этот показатель (чем больше будет свободных поверхностей), тем меньше вероятность отрыва композита от стенок зуба. Оптимальной методикой считается наложение порции композиционного материала



а



б



в

Рис. 9. Световоды различного диаметра (а), светотрансмиссионные клинья (б), фокусирующие насадки (в).

ла на 1-2 поверхности пломбируемой полости [19].

8. Необоснованное уменьшение времени засвечивания пломбировочного материала.

Рекомендуется соблюдать методику и время засвечивания, указанное фирмой-производителем конкретных стоматологических материалов. Для обеспечения полноценной и адекватной полимеризации слоя композиционного материала толщиной 2 мм и минимизации содержания в нем остаточного мономера следует придерживаться следующей рекомендации: доза излучения фотополимеризатора [мВт/см^2] = мощность выходящего светового потока $\times$ время засвечивания слоя композита = 16000, т. е. при мощности излучения 400 мВт/см² время засвечивания слоя композита должно составлять 40 с [10]. Уменьшение времени засвечивания пломбировочного материала приводит к неполной полимеризации мономера композиционного материала. Остаточный мономер оказывает токсическое влияние на слизистую оболочку ротовой полости, пульпу зуба и в целом на организм.

9. Не учитывается «ингибированный кислородом слой».

При полимеризации композитов на их поверхности под воздействием кислорода из окружающего воздуха образуется так называемый «ингибированный кислородом слой». Этот слой представляет собой тонкую пленку мономера, входящего в состав данного материала, и способствует сцеплению между собой слоев композита. Однако, оставаясь на поверхности реставрации, он препятствует образованию свободных радикалов, чем снижает конверсию композиционного материала и ухудшает физико-механические и эстетические характеристики пломб [19].

10. Не используется техника «финишного» засвечивания.

«Финишное» засвечивание рекомендуется проводить после шлифовки реставрации и коррекции окклюзионных контактов для максимально полной полимеризации фотокомпозиата с целью улучшения прочностных и эстетических свойств ее поверхности.

При проведении «финишного» засвечивания значительно снижается содержание Bis-

GMA (на 58%) в пломбировочном материале (Манюк О.Н., Гринцевич И.Б., 2009).

11. Не используются защитные приспособления.

Коротковолновая часть видимого света и ближняя к ней ультрафиолетовая область излучаемая фотополимеризующими лампами, обладают наибольшим повреждающим эффектом на органы зрения человека. Так, по Стандарту США, вероятность фотохимических повреждений сетчатки синим светом с длиной волны 440 нм в 10 раз выше, чем голубым с длиной волны 500 нм, и в 100 раз выше, чем оранжевым светом с длиной волны 600 нм, при одинаковой интенсивности воздействия. В зарубежной литературе это явление получило наименование «синяя опасность» (Blue light hazard).

Для защиты зрения медицинского персонала в настоящее время применяются защитные очки и щитки [10].

Заключение

Проведенный анализ материалов исследований, отражающих возможные ошибки при работе с фотополимеризующими устройствами в стоматологии, позволяет сделать вывод о неблагоприятном воздействии физических и химических факторов световой полимеризации пломбировочных материалов при нарушении методики ее проведения и правил эксплуатации фотополимеризующих устройств. Указанные ошибки неблагоприятно влияют на качество реставраций зубов, на состояние зубочелюстной системы пациента, а также в целом на состояние организма пациента, врача и его ассистента.

Литература

1. Оценка результатов работы с фотополимерами в терапевтической стоматологии / В.И. Азаренко [и др.] // Актуальные проблемы теории, практики медицины, подготовки научных и профессиональных кадров: сб. науч. тр. – Минск, 2002. – Т. 2. – С. 227-230.
2. Салова, А.В. Особенности эстетической реставрации в стоматологии / А.В. Салова. – СПб. : Человек, 2003. – 112 с.
3. Юдина, Н.А. Применение фотополимеризационных устройств в практической работе врачей-стоматологов Республики Беларусь / Н.А. Юдина, О.Н. Манюк // Вісн. стоматології. – 2007. – № 3. – С. 53–57.
4. Боровский, Е.В. Требования к фотополимеризато-

- рам, исходя из особенностей проведения реставрационных работ с использованием светоотверждаемых композитных материалов / Е.В. Боровский, И.М. Макеева, Е.А. Эстеров // Новое в стоматологии. – 1996. – № 5. – С. 12–20.
5. Иоффе, Е. Светополимеризация композитных материалов / Е. Иоффе // Новое в стоматологии. – 1996. – № 3. – С. 13–15.
 6. Эстров, Е. Новое поколение фотополимеризаторов пломбировочных материалов / Е. Эстров // Дент Арт. – 2004. – № 2. – С. 29–32.
 7. Эстров, Е. Оборудование для полимеризации светоотверждаемых композитных материалов / Е. Эстров // Зубной техник. – 1997. – № 2. – С. 4.
 8. Алямовский, В.В. Динамика изменений температуры в полости зубов при фотополимеризации / В.В. Алямовский // Ин-т стоматологии. – 2000. – № 3. – С. 18–19.
 9. Филипчик, И.С. Ошибки и осложнения при использовании фотополимерных пломбировочных материалов и методы их устранения / И.С. Филипчик, О.В. Данилевич, О.О. Жукова // Вестн. стоматологии. – 2008. – № 2. – С. 43–47.
 10. Методика применения фотополимеризационных устройств при реставрации твердых тканей зубов: инструкция по применению №065–0609: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 17.09.2009 / Н.А. Юдина, Н.Н. Ишин, И.Б. Гринцевич, О.Н. Манюк. – Минск: БелМАПО, 2009. – 11 с.
 11. Sakaguchi, R.L. Curing light performance and polymerization of composite restorative materials / R.L. Sakaguchi, W.H. Douglas, M.C. Peters // J. Dent. – 1992. – Vol. 20, № 3. – P. 183–188.
 12. Watts, D.C Optimal specimen geometry in bonded-disk shrinkage-strain measurements on light-cured biomaterials / D.C. Watts, A.S. Marouf // Dent. Mater. 2000. – Vol. 16. – P. 447–451.
 13. Wear and marginal breakdown of composites with various degrees of cure / J.L. Ferracane [et al.] // J.Dent. Res. – 1997. – Vol. 76, № 8. – P. 1508–1516.
 14. Aw, T.C. Polymerization shrinkage of restorative resins using laser and visible light curing / T.C. Aw, J.I. Nicholls // J. Clin. Laser Med. Surg. – 1997. – Vol. 15, №3. – P. 137–141.
 15. Boer, W-M. Композитные реставрации: современный уровень техники / W-M. Boer // Новое в стоматологии. – 1999. – № 8. – С. 3–15.
 16. Баум, Л. Руководство по практической стоматологии : учеб.-метод. пособие / Л. Баум. – Б.м., 2005. – 680 с.
 17. Николаенко, С.А. Оценка полимеризационного стресса, возникающего при усадке композиционных пломбировочных материалов / С.А. Николаенко // Ин-т стоматологии. – 2004. – № 2. – С. 66–68.
 18. Данелян, С. Способ фотоингибирования радикальной полимеризации. «Сотовая» полимеризация / С. Данелян, Р. Абоян // Дент Арт. – 2007. – №2. – С. 37–41.
 19. Николаев, А.И. Практическая терапевтическая стоматология / А.И. Николаев, Л.М. Цепов. – СПб. : Медпресс-информ, 2001. – 390 с.
 20. Хидирбегишвили, О. Полимеризационная усадка композитов / О. Хидирбегишвили // Стоматолог. – 2006. – № 10. – С. 17–21.

Поступила 10.05.2012 г.

Принята в печать 04.06.2012 г.

ФРЕМИНГЕМСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЕРДЦА: 65 ЛЕТ ИЗУЧЕНИЯ ПРИЧИН АТЕРОСКЛЕРОЗА

КУЛИКОВ В.А.

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

Резюме. Фремингемское Исследование Сердца, длящееся почти 65 лет, является одним из самых продолжительных эпидемиологических исследований в истории медицины. Результаты исследования помогли установить главные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Фремингемское Исследование Сердца пролило свет на некоторые аспекты патогенеза атеросклероза и заложило фундамент для превентивной кардиологии. В настоящем обзоре литературы освещены основные достижения Фремингемского Исследования Сердца в установлении главных факторов риска атеросклероза.

Ключевые слова: фремингемское исследование сердца, факторы риска.

Abstract. The Framingham Heart Study lasting for almost 65 years is one of the longest epidemiological researches in the history of medicine. The results of this study have helped to determine primary risk factors of cardiovascular diseases. The Framingham Heart Study has thrown light on some aspects of atherosclerosis pathogenesis and has laid the foundation for preventive cardiology. In the present literature review the basic achievements of the Framingham Heart Study in determining primary risk factors of atherosclerosis are shown.

В первой половине XX века главными эпидемиями были вспышки инфекционных заболеваний. С открытием антибиотиков и применением профилактических противоэпидемических мероприятий смертность от инфекционных заболеваний резко снизилась, а продолжительность жизни увеличилась. Как следствие этих изменений «неинфекционные заболевания», такие как

болезни сердечно-сосудистой системы и рак, стали главной причиной смертности населения в большинстве стран, в том числе и в Республике Беларусь.

К концу 40-х годов XX века атеросклероз коронарных сосудов был признан главной причиной смертности в США. В то же время научные данные о факторах, влияющих на сердечно-сосудистые заболевания, отсутствовали, а причины атеросклероза понимались как неизбежное следствие старения и наследственной предрасположенности. В связи с этим, в 1948 году Общественная Служба

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.

Здоровья США инициировало Фремингемское Исследование Сердца, первичной целью которого было изучение эпидемиологии атеросклероза. Основные этапы Фремингемского Исследования Сердца представлены в таблице 1.

Целью данного обзора является не только освещение основных достижений Фремингемского Исследования Сердца по установлению главных факторов риска атеросклероза, но и привлечение внимания медицинской общественности к огромному потенциалу мероприятий первичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС), преследующих цель существенного снижения частоты ее развития и увеличения продолжительности жизни населения.

Хотя ошибочное мнение о том, что четыре главных фактора риска – курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия – объясняют лишь только 50% случаев ИБС имеет широкое распространение, анализ данных 14 рандомизированных клинических исследований (число участников - 122482) и трех эпидемиологических исследований (число участников - 386515) показали, что 75-90% пациентов с клинически достоверным диагнозом ИБС имеют, по меньшей

мере, один из вышеуказанных факторов риска [1, 2].

Менее чем через год после начала Фремингемского исследования, руководство им было передано Национальному Институту Сердца, известному сегодня как Национальный Институт Сердца, Легких и Крови. В качестве объекта исследования был выбран городок Фремингем, в 32 км западнее Бостона в штате Массачусетс. К марту 1953 года из 10 тысяч кандидатов окончательно отобрано 5209 мужчин и женщин в возрасте 30-62 лет, которые и составили «Оригинальную когорту» исследования [3]. «Оригинальная когорта» подлежала обследованию 1 раз в 2 года. В 1971 году 5124 сыновей и дочерей (включая их супругов) «Оригинальной когорты» были отобраны для «Исследования Потомков» (Offspring Study), которые подлежали обследованию 1 раз в 4 года [4]. Наконец, в 2002 году была сформирована «когорта Третьего поколения», 4095 участников которой были отобраны из детей «когорты Потомков» [5].

Приступая к исследованию, комитет, состоящий из семи экспертов, предложил список критериев и измеряемых переменных, которые были разделены на 6 категорий: 1) дан-

Таблица 1

Основные этапы Фремингемского Исследования Сердца

Дата	Основные этапы
1948	Начало исследования
1957	Артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия связаны с риском развития ИБС
1961	Введен в употребление термин «фактор риска»
1962	Курение ассоциируется с риском развития ИБС
1967	Ожирение ассоциируется с риском развития ИБС
1970	Артериальная гипертензия повышает риск развития инсульта
1974	Сахарный диабет ассоциируется с риском развития ИБС
1978	Фибрилляция предсердий ассоциируется с развитием инсульта
1988	Низкий уровень холестерина ЛПВП ассоциируется с общей смертностью
1998	Разработка системы оценки риска развития ИБС
2006	Анонсировано полногеномное ассоциативное исследование, известное как SHAR-проект
2009-2012	Открыты сотни генетических локусов, ассоциированных с главными факторами риска развития ИБС

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца.

ные анамнеза; 2) результаты физикального обследования; 3) результаты рентгенообследования органов грудной клетки; 4) результаты электрокардиографии; 5) результаты анализа крови на гемоглобин, холестерин (ХС), фосфолипиды, глюкозу; 6) результаты общего анализа мочи [6].

Это традиционное обследование применялось ко всем трем когортам. Однако со временем число измеряемых показателей расширилось. Если в первом исследовании были собраны данные по 30 главным показателям, то к настоящему времени число измеряемых показателей достигло 1500 [7].

Гетерогенная природа этиологии сердечно-сосудистых заболеваний была известна и до Фремингемского исследования. Некоторые ключевые факторы, или независимо, или кумулятивно, оказывают влияние на их развитие. Но именно в процессе Фремингемского исследования был предложен и введен в практику термин «фактор риска» [8]. Сегодня фактор риска определяется как измеряемый элемент или характеристика, которые причинно ассоциированы с увеличением частоты встречаемости болезни и являются независимым и значимым предиктором риска развития заболевания. Первичные факторы риска включали в себя: возраст, уровень систолического артериального давления, индекс массы

тела, отношение «общий ХС/ХС ЛПВП», наличие сахарного диабета, курение табака [8]. Позднее к ним были отнесены признаки гипертрофии левого желудочка, уровень фибриногена и малоподвижный образ жизни и другие факторы риска [9] (табл. 2).

Классические факторы риска ишемической болезни сердца и Фремингемское исследование:

Уровень липидов крови

Уже в первых отчетах Фремингемского исследования было показано, что у мужчин 30-49 лет с уровнем холестерина крови более 260 мг/дл (6,76 ммоль/л) имелось двукратное увеличение риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) по сравнению с общей группой исследуемых, а у мужчин с уровнем холестерина менее 220 мг/дл (5,72 ммоль/л) риск развития ИБС был вдвое меньше [10]. Сходные результаты были получены и у мужчин 50-59 лет, хотя наклон кривой, отражающей взаимосвязь между уровнем холестерина и частотой развития ИБС, был более пологий. У женщин эффект уровня холестерина был очевиден в возрастной группе 40-49 лет, однако в возрастной группе старше 50 лет корреляции между уровнем холестерина и развитием ИБС не наблюдалось.

Таблица 2

Главные факторы риска ишемической болезни сердца [9]

Модифицируемые	Вероятно модифицируемые	Немодифицируемые
Уровень липидов: общий холестерин, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП, триацилглицеролы Уровень артериального давления Сахарный диабет Ожирение Малоподвижный образ жизни Употребление алкоголя Курение	Уровень липидов: липопротеин (а), окисленные ЛПНП Гипертрофия левого желудочка Толерантность к глюкозе Уровень гомоцистеина Уровень фибриногена Стресс	Возраст Пол Семейный анамнез

Примечание: ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

В 1971 году были представлены данные о соотношении уровня ХС и частоты развития ИБС у 2282 мужчин и 2845 женщин за 14 лет наблюдения. Отмечено наличие позитивной корреляции между уровнем ХС и частотой развития ИБС (рис. 1) для всей выборки исследуемых, что отображалось в виде восходящей кривой, ставшей уже классическим доказательством роли ХС в развитии атеросклероза [11] (рис. 1).

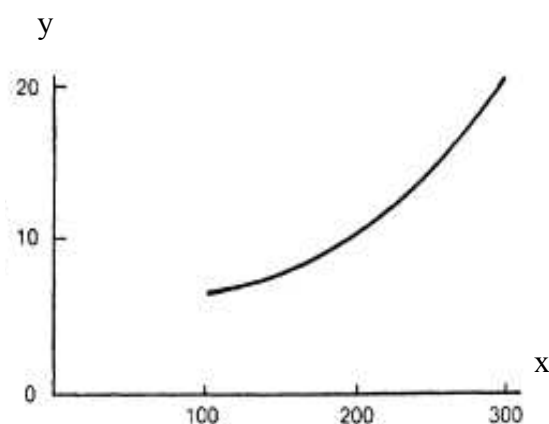


Рис. 1. Соотношение между уровнем холестерина сыворотки крови и частотой развития ИБС: ось x – уровень холестерина сыворотки крови; мг/дл, ось y – число случаев ишемической болезни сердца на 1000 участников/год.

Обращало на себя внимание то, что частота развития ИБС при уровне ХС крови 300 мг/дл (7,8 ммоль/л) в 2 раза превышает таковую при уровне ХС крови 200 мг/дл (5,2 ммоль/л). Позже позитивная корреляция между уровнем ХС крови и риском развития ИБС была подтверждена и другими эпидемиологическими исследованиями, наиболее значимым из которых было Исследование Множественных Факторов Риска, где было задействовано 361622 участника [12]. В этом исследовании число смертельных исходов вследствие ИБС прогрессивно увеличивалось, начиная с уровня ХС сыворотки крови выше 200 мг/дл (5,2

ммоль/л), и при уровне ХС 300 мг/дл (7,8 ммоль/л) риск смерти возрастал в 4 раза. Кроме того, отмечена корреляция между уровнем ХС крови и развитием ИБС вследствие изменения образа питания и гиполипидемической терапии [13].

В свете этих исследований, многие клиницисты и эпидемиологи убедились, что уровень ХС крови – пригодный маркер для прогнозирования развития ИБС. Дополнительным подтверждением этого послужило обнаружение факта, что уровень ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) также прямо коррелирует с частотой развития ИБС [14]. Более того, уровень ХС ЛПНП в молодом возрасте может отражать вероятность развития ИБС в старшем возрасте, поддерживая идею, что соотношение между ХС ЛПНП и развитием ИБС (атеросклероза) следует рассматривать как непрерывный процесс, начинающийся в ранние годы жизни [15]. Современные стандарты диагностики и лечения атеросклероза, по крайней мере в США, рассматривают достижение оптимального уровня ХС ЛПНП сыворотки крови в качестве главной цели при проведении гиполипидемической терапии [16].

В 50-х-60-х годах прошлого столетия было отмечено, что люди с высоким уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) сыворотки крови меньше подвержены ИБС, чем таковые с низким уровнем ЛПВП. Но только после публикации результатов Кооперативного Исследования Липопротеинов и Фремингемского Исследования Сердца уровень ХС ЛПВП отмечен в качестве важного фактора, связанного с атеросклерозом [17,18]. Позднее было показано, что повышение уровня ХС ЛПВП на 1 мг/дл ассоциируется с понижением риска развития ИБС на 2% у мужчин и на 3% у женщин [19]. Сегодня меры по повышению уровня ХС ЛПВП являются одним из стратегических направлений в борьбе с атеросклерозом.

Роль триацилглицеринов (ТГ) как независимого фактора риска атеросклероза противоречива, и, несмотря на имеющиеся доказательства, по-прежнему остаются сомнения в независимой природе взаимоотношений между уровнем ТГ и развитием атеросклероза [20].

Артериальная гипертензия

В 1948 году считалось, что высокое артериальное давление необходимо для усиления тока крови через суженные в результате атеросклероза артерии пожилых людей и что это является нормальным явлением при старении. В результате на лабильную и систолическую артериальную гипертензии, по меньшей мере у пожилых, не обращали внимания. Фремингемское исследование развенчало это заблуждение и показало, что артериальное давление прямо ассоциируется с ИБС, невзирая на лабильность течения артериальной гипертензии [21]. Также было установлено, что изолированная систолическая гипертензия является значимым прогнозирующим фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний [22], а уровень систолического и диастолического артериального давления коррелирует с конечным исходом этих заболеваний. Так, в возрасте 40-70 лет повышение систолического артериального давления на каждые 20 мм. рт. ст. или диастолического на 10 мм.рт.ст. выше нормы удваивает риск развития сердечно-сосудистой патологии [23]. Кроме того, Фремингемское Исследование Сердца установило степень риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, имеющих уровень артериального давления 130-139/85-89 мм.рт.ст. По сравнению с участниками исследования, у которых уровень артериального давления находился в оптимальных пределах, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний был в 2,5 раза выше для женщин и в 1,6 раза для мужчин [24].

Сахарный диабет

Как показали результаты Фремингемского исследования, сахарный диабет ассоциируется с увеличением риска развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, инсульта, поражения периферических артерий в 2-4 раза [25]. Отмечено, что сахарный диабет – более строгий фактор риска сердечно-сосудистой патологии для женщин, нежели чем для мужчин. Не только наличие сахарного диабета, но и его продолжительность является фактором риска смертности в результате ИБС [26]. Кроме того, у женщин, в отличие от муж-

чин, нарушение гликемии натощак повышает риск развития ИБС в 1,7 раза [27].

Сахарный диабет является составной частью метаболического синдрома. Относительный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается с увеличением числа составных компонентов метаболического синдрома. В «Исследовании Потомков» коэффициент риска для сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин с одним или двумя компонентами метаболического синдрома был равен 1,48, с тремя и более компонентами – 3,99 по сравнению с контрольной группой. Среди женщин коэффициент риска был более 3,39 при наличии одного или двух компонентов и равен 5,95 при наличии трех и более компонентов [28].

Возраст

Фремингемское исследование показало, что абсолютный риск развития ИБС повышается с возрастом у мужчин и женщин [29]. Высокий уровень ЛПНП ассоциируется с повышенным риском развития ИБС во всех возрастных группах вплоть до 82-летнего возраста, а уровень ЛПВП негативно коррелирует с развитием ИБС в возрастной группе 49-82 лет [29]. Большинство исследований указывает на то, что меры первичной профилактики ИБС оправданы в возрасте 65-75 лет [30]. Первичную профилактику ИБС в возрастной группе старше 75 лет следует проводить более осторожно, чем у молодых, но исключать ее нельзя. Так, отказ от курения желателен в любом возрасте, а лечение систолической гипертензии даже у стариков снижает риск развития ИБС и инсультов [31]. С другой стороны, снижение уровня ХС сыворотки крови в возрасте старше 75 лет с целью первичной профилактики ИБС вряд ли целесообразно. [30].

Курение

Курение табака – важный фактор риска развития ИБС. Согласно патоморфологическим исследованиям Фремингемского исследования курение ускоряет развитие коронарного атеросклероза [30]. Результаты Фремингемского исследования показали, что курение – мощный

фактор риска развития именно инфаркта миокарда, нежели стенокардии напряжения [32]. К тому же большое значение имеет тот факт, что отказ от курения быстро ведет к снижению риска развития инфаркта миокарда [33].

Ожирение

Ожирение – хроническое метаболическое заболевание, которое ассоциируется с повышением смертности от ИБС, сахарного диабета второго типа, артериальной гипертензии, некоторых видов рака. Ожирение также является независимым фактором риска общей смертности от всех видов причин, что установлено Фремингемским Исследованием Сердца уже 45 лет назад [34]. Недавние исследования показали, что повышенный индекс массы тела в детстве ассоциируется с повышением риска развития ИБС в зрелом возрасте [35].

Образ жизни

Со времени первого исследования, проведенного Д. Моррисом в 1953 году, целый ряд эпидемиологических исследований подтвердило связь между малоподвижным образом жизни и ИБС [36]. Относительный риск смерти от ИБС для людей, ведущих малоподвижный образ жизни, по сравнению с активными людьми составляет 1,9.

Семейный анамнез

Фремингемское Исследование Сердца подтвердило факт, что ИБС – «семейное заболевание» и наличие сердечно-сосудистых заболеваний у родителей является независимым фактором риска для их детей. Так, наличие в анамнезе у близких родственников перенесенного инфаркта миокарда удваивает риск его развития для мужчин и примерно на 70% повышает риск для женщин [28]. Достоверная корреляционная связь между родителями и их детьми существует и для артериальной гипертензии.

Генетические факторы

Для оценки роли генетических факторов в развитии многофакторного заболевания

большую практическую ценность представляет исследование полиморфных маркеров в генах-кандидатах, продукты которых вовлечены в патогенез исследуемого заболевания.

Развитие методов высокоэффективного генотипирования привело к использованию сотен и тысяч полиморфных маркеров в рамках одного исследования. В генетической эпидемиологии такие исследования известны как широкогеномные исследования ассоциаций (GWA, genome-wide association), или как полногеномные исследования ассоциаций (WGA, whole genome association). В этих исследованиях изучаются многие общие генетические варианты у различных людей, чтобы обнаружить взаимосвязь какого-либо генетического варианта с фенотипическим признаком. Обычно эти исследования фокусируются на ассоциации между полиморфизмом по одному нуклеотиду и фенотипическому признаку. С 2006 года Национальным институтом Сердца, легких и крови (США) проводится генотипирование трех поколений участников Фремингемского Исследования Сердца. Данное Исследование, известное как SHAR-проект (Single nucleotide polymorphism Heath Association Resource), включает 550 тысяч полиморфизмов генов по одному нуклеотиду и около 10000 участников. Фенотипический компонент исследования включает более 16800 переменных, а также факторы риска, параметры доклинических и клинических проявлений атеросклероза. Полученные генотипические и фенотипические данные собираются в виде базы данных и после их обработки будут доступны исследователям всего мира на вебсайте NCBI dbGaP (database of genotype and phenotype).

Как отметил заместитель директора Фремингемского Исследования Сердца, доктор медицинских наук Кристофер Дж. О'Доннелл: «Результаты нового исследования обращают наше внимание на специфические генетические признаки и позволяют нам глубже понять причины, по которым многие люди из разных социальных слоев имеют нарушения уровня холестерина и других липидов крови, что вызывает у них развитие заболеваний сердца. В нашей работе интересно то, что мы

движемся от единичного открытия к глубокому пониманию того, как генетические нарушения приводят к нарушениям обмена липидов и способствуют развитию болезней сердца».

В общем, к 2012 году проведенные полногеномные ассоциативные исследования, включая и данные Фремингемского Исследования Сердца, обнаружили более 30 генетических локусов, ассоциированных с ишемической болезнью сердца, более 30 локусов, ассоциированных с артериальной гипертензией, 95 генетических локусов, ассоциированных с уровнем липидов крови, более 30 локусов, ассоциированных с сахарным диабетом второго типа и индексом массы тела [37].

Факторы риска и прогнозирование развития ИБС

Сердечно-сосудистые заболевания являются результатом комплекса влияний генетических факторов и факторов окружающей среды. Одним из достижений Фремингемского Исследования Сердца явилась разработка и развитие нового статистического метода анализа развития мультифакторных заболеваний. Это позволило разработать метод оценки индивидуального риска развития ИБС согласно уровню выраженности различных факторов риска.

Используемая сегодня система оценки риска развития ИБС впервые была опубликована в 1998 году и представляет собой упрощенную модель прогнозирования развития ИБС в ближайшие 10 лет [38]. В этой модели учитываются семь факторов риска: возраст, пол, уровни ХС и ХС ЛПВП сыворотки крови и систолического артериального давления, наличие сахарного диабета и факта курения табака. Этот алгоритм подсчета риска развития ИБС затем был адаптирован Европейским и Британским Обществами сердечно-сосудистых заболеваний для собственных руководств по предупреждению ИБС. Приемлемая точность в прогнозировании риска развития ИБС с помощью Фремингемской шкалы оценки продемонстрирована в различных популяциях США, Австралии и Новой Зеландии. Хотя отмечено достоверное завышение риска в по-

пуляциях Китая и некоторых стран Европы, после рекалибровки система подсчета баллов может быть использована в различных популяциях [39]. Фремингемская система оценки риска развития ИБС не берет в расчет некоторые другие факторы риска, как например уровни ТГ, липопротеина (а), гомоцистеина. Однако количественный вклад этих новых факторов риска в развитие ИБС не достаточно хорошо определен, а некоторые из них пока недоступны для широкого использования в рутинной клинической практике. Тем не менее каждый из новых факторов риска, вероятно, вносит свой независимый вклад в развитие ИБС и в будущем оценка риска может быть улучшена путем внедрения этих факторов риска в оценочные таблицы.

Используя результаты недавних полногеномных ассоциативных исследований, сотрудники Фремингемского Исследования Сердца создали систему подсчета очков генетического риска, включающую 13 генетических полиморфизмов, ассоциированных с инфарктом миокарда и другими проявлениями ИБС. Показано, что эта система подсчета очков достоверно ассоциирована с развитием ИБС, но обеспечивает только незначительный прирост информации к прогнозированию риска развития ИБС, когда она добавляется к стандартным факторам риска. С другой стороны, эта система явно ассоциируется с высоким уровнем кальция в коронарных артериях [40].

За последние годы ряд исследований подтвердили благоприятный эффект здорового образа жизни и низкого значения суммы баллов факторов риска ИБС на конечные исходы этого заболевания и продолжительность жизни [28]. Эти исследования предполагают, что предупреждение появления факторов риска ИБС уже с самого раннего возраста может быть ключом к долголетию. Так, в Фремингемском Исследовании Сердца показано, что оптимальными показателями здоровья для лиц в возрасте 50 лет являются артериальное давление менее 120/80 мм.рт.ст., уровень ХС сыворотки крови менее 4,7 ммоль/л, отсутствие сахарного диабета и отказ от курения [41]. Главными факторами риска были признаны вторая стадия артериальной гипертен-

зии, гиперхолестеринемия (уровень ХС более 6,2 ммоль/л), курение и наличие сахарного диабета. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, включающих инфаркт миокарда, стенокардию, мозговые инсульты и хроническую сердечную недостаточность, в течение оставшихся лет жизни, начиная с возраста в 50 лет, составляет только 5,2% для мужчин и 8,2% для женщин при отсутствии главных факторов риска. В то же время для мужчин и женщин, имеющих два и более главных фактора риска, вышеуказанный риск составляет 68,9% и 50,2%, соответственно. К тому же мужчины и женщины при отсутствии главных факторов риска имеют среднюю продолжительность жизни, как минимум на 10 лет больше, чем таковые с двумя и более факторами риска. В другом проекте Фремингемского исследования на выборке из 2531 мужчины и женщины возраста 40-50 лет изучалась возможность дожить до 85 и более лет. В общем 35,7% наблюдаемых дожили до 85 лет и 22% из них не имели заболеваний, обуславливающих главные причины смертности. Факторами, ассоциированными с такой продолжительностью жизни, были: 1) женский пол, 2) низкое систолическое артериальное давление, 3) низкий уровень ХС сыворотки крови, 4) нормальная толерантность к глюкозе, 5) отказ от курения и 6) высокий уровень образования. К тому же факторы, ассоциирующиеся с возможностью дожить до 85 лет без развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, инсульта, деменции и рака, были идентичны. В то же время, если в зрелом возрасте имелись нарушения четырех из шести вышеуказанных факторов, то менее 5% мужчин и только 15% женщин доживают до возраста 85 лет [42].

Заключение

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что результаты Фремингемского Исследования Сердца открыли огромный потенциал для первичной профилактики ИБС. Несмотря на впечатляющие результаты вторичной профилактики ИБС, связанные с внедрением в клиническую практику статинов, именно исполь-

зование мероприятий первичной профилактики путем модификации основных факторов риска ИБС среди всего населения, начиная с молодых лет жизни, позволит существенно снизить частоту развития ИБС и увеличить продолжительность жизни.

Литература

1. Canto, J.G. Major risk factors for cardiovascular disease: debunking the «only 50%» myth / J.G. Canto, A.E. Iskandrian / JAMA. - 2003. - Vol. 290: - 947-949.
2. Kannel, W.B. Adverse consequences of the 50% misconception / W.B. Kannel, R.S. Vasan / Am. J. Cardiol. - 2009. - Vol. 103. - P. 426-427.
3. The Framingham Study: a perspective study of coronary heart disease / A. Kagan [et al.] / A Federation Proceedings / - 1962. - Vol. 21. - P.52-57.
4. An investigation of coronary heart disease in families. The Framingham offspring study / W.B. Kannel [et al.] / Am. J. Epidemiol. - 1979. - Vol. 110. - P.281-290.
5. The third generation cohort of the National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study: Design, Recruitment, and Initial Examination / G.L. Splansky [et al.] / Am J Epidemiol. - 2007. - Vol. 165. - P.1328-1335.
6. Dawber, T.R. Epidemiological approaches to heart disease: The Framingham Study / T.R. Dawber, G.F. Meadors, F.E. Moore / Am. J. Public Health. - 1951. - Vol. 41. P. 279-286.
7. Genetics of the Framingham Heart Study Population / D.R. Govindarajul [et al.] / Adv. Genet. - 2008. - Vol. 62: - P.33-65.
8. Factors of risk in the development of coronary heart disease - six-year follow-up experience / W.B. Kannel [et al.] / Ann. Int. Med. - 1961. - Vol. 55. - P.33-50.
9. Wilson, P.W. Established risk factors and coronary heart disease: The Framingham Study / P.W. Wilson / A.J.H. - 1994. - Vol.7. - P.7S-12S.
10. The Epidemiology of Coronary Heart Disease -The Framingham Enquiry / T.R. Dawber [et al.] / Ann. Intern. Med. - 1962. - Vol. S5. - P. 265-271.
11. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease / W.B. Kannel [et al.] / Ann. Intern. Med. - 1971. - Vol. 74. - P.1-12.
12. Multiple risk factor intervention trial: Risk factor changes and mortality results / Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group / JAMA. - 1982. - Vol. 248. - P.1465-1477.
13. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association / L. Grundy [et al.] / Circulation. - 1990. - Vol. 81. - P.1721-1733.
14. Kannel, W.B. Cholesterol in the prediction of

- atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham Study / W.B. Kannel, W.P. Castelli, T. Gordon / *Ann. Intern. Med.* – 1979. – Vol. 90. – P. 85-91.
15. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity / J. Stamler [et al.] / *JAMA.* – 2000. – Vol. 284. – P. 311-318.
 16. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final report / *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 3143-3421.
 17. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease: the Cooperative Lipoprotein Phenotyping Study / W.P. Castelli [et al.] / *Circulation.* – 1977. – Vol. 55. – P. 767-772.
 18. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: the Framingham study / T. Gordon [et al.] / *Am. J. Med.* – 1977. – Vol. 2. – P. 707-714.
 19. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies / D.J. Gordon [et al.] / *Circulation.* – 1989. – Vol. 79. – P. 8-15.
 20. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies / N. Sarwar [et al.] / *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P. 450-458.
 21. Kannel, W.B. Labile hypertension: a faulty concept? The Framingham study / W.B. Kannel, P. Sorlie, T. Gordon / *Circulation.* – 1980. – Vol. 61. – P. 1183-1187.
 22. Kannel, W.B. Perspectives on systolic hypertension: the Framingham study / W.B. Kannel, T.R. Dawber, D.L. McGee / *Circulation.* – 1980. – Vol. 61. – P. 1179-1182.
 23. Agespecific relevance of usual blood pressure to vascular mortality / S. Lewington [et al.] / *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 1903-1913.
 24. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease / R.S. Vasan [et al.] / *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 1291-1297.
 25. Fox, C.S. Cardiovascular Disease Risk Factors, Type 2 Diabetes Mellitus, and the Framingham Heart Study / C.S. Fox / *Trends Cardiovasc. Med.* – 2010. – Vol. 20, N.3. – P. 90-95.
 26. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study / C.S. Fox [et al.] / *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 704-708.
 27. Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease: the Framingham Heart Study / Y.S. Levitzky [et al.] / *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. Vol. 51. – P. 264-270.
 28. Heart Disease and Stroke Statistics – 2011 Update A Report From the American Heart Association / V.L. Roger [et al.] / *Circulation.* – 2011. – Vol. 123. – P. e18-e209.
 29. Kannel, W.B. Evaluation of cardiovascular risk in the elderly: the Framingham Study / W.B. Kannel, T. Gordon / *Bull. N. Y. Acad. Med.* – 1978. – Vol. 54. – P. 573-591.
 30. Primary Prevention of Coronary Heart Disease: Guidance From Framingham: A Statement for Healthcare Professionals From the AHA Task Force on Risk / W.C. Smith [et al.] / *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 1876-1887.
 31. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) / SHEP Cooperative Research Group / *JAMA.* – 1991. – Vol. 265. – P. 3255-3264.
 32. Hubert, H.B. Clinical characteristics and cigarette smoking in relation to prognosis of angina pectoris in Framingham / H.B. Hubert, T.R. Holford, W.B. Kannel / *Am. J. Epidemiol.* – 1982. – Vol. 115. – P. 231-242.
 33. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age / N. Rosenberg [et al.] / *Engl. J. Med.* – 1985. – Vol. 313. – P. 1511-1514.
 34. Relation of body weight to development of coronary heart disease. The Framingham Study / W.B. Kannel [et al.] / *Circulation.* – 1967. – Vol. 35. – P. 734-744.
 35. Baker, J.L. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood / J.L. Baker, L.W. Olsen, T.I. Sorensen / *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 2329-2337.
 36. Berlin, J.A. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease / J.A. Berlin, G.A. Colditz / *Am. J. Epidemiol.* – 1990. – Vol. 132. – P. 612-628.
 37. O'Donnel, C.J. Genomics of Cardiovascular disease / C.J. O'Donnel, E.G. Nabel / *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 2098-2109.
 38. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories / P.W.F. Wilson [et al.] / *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 1837-1847.
 39. VERIFICA Investigators. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study / J. Marrugat [et al.] / *J. Epidemiol. Community Health.* – 2007. – Vol. 61. – P. 40-47.
 40. Thanassoulis G. A Genetic Risk Score Is Associated With Incident Cardiovascular Disease and Coronary Artery Calcium / G. Thanassoulis / *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2012. Vol. 5. – P. 113-121.
 41. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age / D.M. Lloyd-Jones [et al.] / *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 791-798.
 42. Cardiovascular risk factors predictive for survival and morbidity-free survival in the oldest-old Framingham Heart Study participants / D.F. Terry [et al.] / *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2005. – Vol. 53. – P. 1944-1950.

Поступила 11.05.2012 г.

Принята в печать 04.06.2012 г.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ ЛИЗИНОПРИЛА И КАПТОПРИЛА ПРИ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

КОВАЛЕВА М.В., АНИСОВИЧ М.В., АФОНИН В.Ю.

ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси»

Резюме. В работе исследовалось противовоспалительное, противотромбозное, цитопротекторное действие генерических лекарственных средств (ЛС) лизиноприла и каптоприла в условиях генетически обусловленной артериальной гипертензии (АГ) у крыс.

Лизиноприл проявлял кардиопротекторные свойства в низкой концентрации. Отмечали снижение массы тела, сердца, абсолютного и относительного числа моноцитов, гранулоцитов и количества клеток с микроядрами. Каптоприл в свою очередь характеризовался большей безопасностью по сравнению с лизиноприлом. Под действием ЛС в низкой концентрации наблюдали снижение массы тела, абсолютного числа моноцитов, гранулоцитов, тромбоцитов, тромбоцрита и количества клеток с апоптозом. Каптоприл в высокой дозе вызывал снижение массы тела, сердца и количества клеток с апоптозом. При введении ЛС во всех исследуемых дозах происходило накопление клеток в S+G2/M фазе клеточного цикла и изменение соотношения клеток с микроядрами и признаками гибели.

В результате можно сделать вывод о целесообразности выбора лекарственного средства и коррективки доз с целью защиты сердца в зависимости от звена поражения в условиях генетически обусловленной АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лизиноприл, каптоприл, кардиопротекторное действие.

Abstract. Antiinflammatory, antithrombotic, cytoprotective effect of such generic medicinal agents (MA) as lisinopril and captopril in genetically induced arterial hypertension (AH) in rats was studied. The administration of low dose of lisinopril exerted cardioprotective influence, decreased body, heart mass, absolute and relative number of monocytes, granulocytes and the amount of cells with micronuclei.

Captopril in its turn was characterized by greater safety compared to lisinopril. Low doses of MA protected the heart by lowering body mass and absolute number of monocytes, granulocytes, platelets, thrombocrit and the amount of cells with apoptosis. High doses of captopril reduced body, heart mass and the number of cells with apoptosis. The administration of these medicinal agents in all investigated doses caused the increase in the number of cells in the S+G2/M -phase.

As a result of the conducted investigation it is possible to conclude that different doses of lisinopril and captopril can produce cardioprotective effect. The choice of MA and adjustment of drug dosage depend on the lesion component in genetically induced AH.

Патологическое ремоделирование сердца развивается у 15-20% пациентов с генетически обусловленной АГ. Про-

цесс ремоделирования является прогностическим фактором развития сердечно-сосудистых осложнений и приводит к коронарному синдрому, инфаркту миокарда, сердечной недостаточности и внезапной смерти [1]. Патологическая активация компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Адрес для корреспонденции: 220141, г. Минск, ул. Академика В.Ф. Купревича, 5, корп.2. Институт биоорганической химии НАН Беларуси. Тел.раб.: 8 (017) 267-23-15, e-mail: vengeria@tut.by – Ковалева М.В.

является одним из гуморальных каскадов, лежащих в основе процесса ремоделирования. Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) увеличивает концентрацию ангиотензина II (АП), который, помимо влияния на давление, вызывает генерирование активных форм кислорода (АФК). Свободные радикалы оказывают повреждающее действие на клетки миокарда с развитием процессов воспаления, тромбоцитоза, цито-, ДНК повреждения [2].

Несмотря на терапию антигипертензивными средствами, гибель от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается высокой в силу сложного и многофакторного механизма развития. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) широко распространены для лечения АГ. Действие данных ЛС направлено на подавление активности АПФ и как следствие – снижение артериального давления (АД). Среди иАПФ лизиноприл и каптоприл занимают одно из лидирующих мест по применению в Республике Беларусь.

Применение иАПФ широко распространено для лечения АГ и вторичной профилактики ряда ССЗ, например, у пациентов с ишемической болезнью сердца, с инфарктом миокарда, с сердечной недостаточностью [2]. Однако остается открытым вопрос о кардиопротекторной эффективности каптоприла и лизиноприла в условиях генетически обусловленной АГ в качестве первичной профилактики развития ряда ССЗ.

Целью нашего исследования явилось изучение противовоспалительного, противотромбозного, цито- и ДНК протекторного действия каптоприла и лизиноприла на клетки периферической крови, в условиях генетически детерминированной АГ. В качестве маркеров воспалительного процесса и процесса тромбообразования оценивали лейкоцитарные и тромбоцитарные параметры крови, соответственно. Цитогенетические исследования проводили с использованием показателей апоптоза, микроядер и распределения клеток по фазам клеточного цикла. Для моделирования генетически детерминированной АГ нами были выбраны спонтанно-гипертензивные крысы линии SHR (SHR).

Методы

Исследование проводили в двух повторях в разное время года. В опыте использовались крысы самцы линии SHR. Животные были разделены на 5 групп: 1-я - лизиноприл в дозе 0,5 мг/кг; 2-я - лизиноприл в дозе 8 мг/кг; 3-я - каптоприл в дозе 2,5 мг/кг; 4-я - каптоприл в дозе 15 мг/кг; 5-я - контроль. Каждая группа состояла из 16 животных. Исследуемые лекарственные средства вводили с питьевой водой животным натошак, начиная с возраста 6 недель. Крысы контрольной группы получали питьевую воду. Эксперимент проводили на протяжении 16 недель.

Измеряли морфологические признаки: вес тела, сердца, почек и плотность сердца, почек; показатели крови и количество клеток с апоптозом, микроядрами, распределение клеток по фазам клеточного цикла. Значения показателей крови измеряли кондуктометрическим методом на автоматизированном гематологическом анализаторе (Humacount, Германия). Кровь разводили в изотоническом растворе HC-DILUENT (Humacount GmbH, Германия) в соотношении 1:10. Анализ ДНК проводили методом проточной цитофлуориметрии на проточном цитофлуориметре Cytomics FC500 (Beckman Coulter, США). Кровь отмывали буферным раствором Isoton II Diluent (Beckman Coulter, США). Полученные пробы обрабатывали раствором рибонуклеазы А (Sigma-Aldrich, США), красителем пропидия йодидом (Wako Pure Chemical Industries, США).

Декапитацию крыс и забор биологического материала проводили после 16 недель введения лекарственных средств.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета анализа данных Excel и Statistica 8.0 непараметрическими методами с использованием критериев Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни. Результаты представлены как среднее арифметическое значение плюс/минус стандартная ошибка среднего для выборки.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования действия лизиноприла, каптоприла на морфологические

характеристики животных представлены в таблице 1.

В ходе исследования к концу 16 недели у крыс, получавших ЛС, отмечалось изменение массы тела, сердца, относительного коэффициента массы (ОКМ) сердца и почек, что проявилось в статистически значимых изменениях исследуемых показателей.

Лизиноприл во всех исследуемых дозах статистически значимо снижал массу тела и сердца при неизменной плотности сердца по сравнению с контрольной группой. Также наблюдалось достоверное увеличение ОКМ почек на фоне отсутствия достоверных изменений в массе и плотности почек.

Введение лизиноприла в дозе 8 мг/кг вызывало статистически значимое наибольшее снижение массы тела, сердца и ОКМ сердца по сравнению с исследуемой группой, получающей лизиноприл в дозе 0,5 мг/кг ($p<0,05$). Избыточная масса тела является фактором риска развития инфаркта миокарда [3]. ОКМ почек был достоверно выше по сравнению с контрольной и группой, получающей

лизиноприл в дозе 0,5 мг/кг ($p<0,05$). Увеличение ОКМ почек может быть связано с особенностью метаболизма ЛС. Элиминация лизиноприла происходит полностью через почки [4]. Также в ходе эксперимента в данной группе наблюдались признаки токсического поражения и были отмечены смертельные случаи.

Каптоприл во всех исследуемых группах вызывал достоверное снижение массы тела ($p<0,05$) по сравнению с контрольной группой. ЛС только в дозе 15 мг/кг достоверно снижало массу сердца и увеличивал ОКМ почек по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). Увеличение ОКМ почек при использовании ЛС так же может быть связано с метаболизмом, так как элиминация каптоприла происходит преимущественно через почки [4].

При введении каптоприла во всех исследуемых дозах наблюдалась тенденция к снижению массы сердца на фоне роста плотности сердца. Также была установлена отчетливая тенденция к увеличению ОКМ и плотности почек по сравнению с контрольной группой.

Таблица 1

Оценка морфологических признаков крыс при действии лизиноприла, каптоприла

№ группы	Масса тела, г	Масса сердца, г	ОКМ сердца	Плотность сердца, г/мл	Масса почек, г	ОКМ почек	Плотность почек, г/мл
Лизиноприл							
Группа 1	261,9±3,0 *, **	1,05±0,02 *, **	4,01±0,06	0,94±0,05	2,24±0,07	8,56±0,22 *, **	0,98±0,02
Группа 2	228,8±8,4 *	0,86±0,03 *	3,81±0,14 *	0,96±0,09	2,36±0,06	10,39±0,3 *	0,95±0,03
Каптоприл							
Группа 3	265,6±4,8 *	1,16±0,03	4,35±0,05 **	1,04±0,05	2,29±0,09	8,61±0,27	1,62±0,18 **
Группа 4	261,3±4,6 *	1,07±0,02 *	4,10±0,09	1,06±0,08	2,23±0,07	8,54±0,19 *	0,99±0,03
Контроль							
Группа 5	284,0±5,3	1,19±0,03	4,18±0,08	1,0±0,04	2,32±0,11	8,13±0,27	0,99±0,02

Примечание: * - $P<0,05$ по сравнению с контрольной группой, критерий Манна-Уитни. ** - $P<0,05$ по сравнению с группой, получающей препарат в максимальной дозе, критерий Манна-Уитни. Группа 1 - лизиноприл в дозе 0,5 мг/кг; группа 2 - лизиноприл в дозе 8 мг/кг; группа 3 - каптоприл в дозе 2,5 мг/кг; группа 4 - каптоприл в дозе 15 мг/кг; группа 5 - интактный контроль.

пой. Результаты исследования морфологических признаков говорят о влиянии каптоприла на процессы ремоделирования в сердце, почках и целом организме.

Согласно литературным данным благоприятное влияние на предотвращение развития гипертрофии миокарда оказывает снижение массы сердца, которое связано со снижением фракции коллагена под действием иАПФ как с сульфгидрильной группой, так и карбоксильной группой. Отсутствие достоверных изменений в плотности миокарда под действием иАПФ может быть связано с распределением коллагенов I и III типов в клетке [5].

Таким образом, анализ полученных данных позволяет сделать заключение о том, что лизиноприл в высокой дозе оказывает наиболее выраженное действие на морфологические показатели и вызывает токсическое действие, что является неблагоприятным прогнозом при развитии ССЗ. Использование же лизиноприла в более низких концентрациях характеризуется отсутствием токсического действия.

Каптоприл, в свою очередь, во всех исследуемых дозах не вызывал выраженного повреждающего действия и характеризовался более безопасным действием по сравнению с лизиноприлом.

Результаты определения некоторых гематологических показателей крови крыс при использовании лизиноприла и каптоприла представлены в таблицах 2 и 3.

Введение ЛС в течение 16 недель влияет на гематологические показатели, что проявилось в статистически значимых изменениях в лейкоцитарных и тромбоцитарных параметрах.

Согласно данным научных исследований описано противовоспалительное действие иАПФ. Защитное действие ЛС связывают с ингибированием каталитического сайта АПФ в гемопоэтических клетках и снижением образования АФК [2].

При анализе лейкоцитарных параметров было установлено, что лизиноприл в дозе 0,5 мг/кг вызывал достоверное снижение абсолютного и относительного числа моноци-

Таблица 2

Оценка лейкоцитарных параметров крови крыс при действии лизиноприла и каптоприла

№ группы	Кол-во лейкоцитов, $10^9/\text{л}$	Кол-во лимфоцитов, %	Кол-во лимфоцитов, $10^9/\text{л}$	Кол-во моноцитов, %	Кол-во моноцитов, $10^9/\text{л}$	Кол-во гранулоцитов, %	Кол-во гранулоцитов, $10^9/\text{л}$
Лизиноприл							
Группа 1	$9,0 \pm 0,9$	$76,6 \pm 2,1$ *, **	$6,7 \pm 0,6$	$3,7 \pm 0,5$ *	$0,36 \pm 0,08$ *	$19,7 \pm 2,0$ *	$1,9 \pm 0,4$ *
Группа 2	$12,7 \pm 2,1$	$64,9 \pm 5,4$	$8,7 \pm 1,3$	$10,7 \pm 5,4$	$0,66 \pm 0,17$	$25,3 \pm 2,1$	$3,4 \pm 0,7$
Каптоприл							
Группа 3	$10,0 \pm 1,9$	$72,8 \pm 1,8$ *, **	$6,9 \pm 1,1$ **	$5,1 \pm 0,8$	$0,40 \pm 0,05$ *	$23,3 \pm 2,3$ **	$2,7 \pm 0,8$
Группа 4	$13,7 \pm 1,6$	$65,3 \pm 2,9$	$8,7 \pm 1,1$	$4,5 \pm 0,7$	$0,62 \pm 0,13$	$30,3 \pm 2,8$	$4,2 \pm 0,6$
Контроль							
Группа 5	$10,7 \pm 0,7$	$65,3 \pm 2,2$	$6,9 \pm 0,5$	$5,7 \pm 0,7$	$0,58 \pm 0,06$	$29,0 \pm 2,5$	$3,2 \pm 0,4$

Примечание: * - $P < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, критерий Манна-Уитни. ** - $P < 0,05$ по сравнению с группой, получающей препарат в максимальной дозе, критерий Манна-Уитни. Группа 1 - лизиноприл в дозе 0,5 мг/кг; группа 2 - лизиноприл в дозе 8 мг/кг; группа 3 - каптоприл в дозе 2,5 мг/кг; группа 4 - каптоприл в дозе 15 мг/кг; группа 5 - интактный контроль.

тов и гранулоцитов ($p < 0,05$). Также наблюдалась тенденция к снижению общего количества лейкоцитов.

Лизиноприл в дозе 8 мг/кг не вызывал изменение лейкоцитарных параметров крови по сравнению с контрольной группой. Исследование не выявило статистически значимых изменений исследуемых показателей. Несмотря на отсутствие достоверных отличий, была установлена отчетливая тенденция к увеличению лейкоцитов, абсолютного количества лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов по сравнению с контрольной группой.

Введение каптоприла в дозе 2,5 мг/кг вызывало статистически значимое снижение абсолютного числа моноцитов ($p < 0,05$). Также наблюдалась тенденция к снижению абсолютного числа гранулоцитов.

Каптоприл в дозе 15 мг/кг не вызывал статистически значимое изменение лейкоцитарных параметров крови. Наблюдалась тенденция к увеличению количества лейкоцитов и абсолютного количества лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов.

Статистически значимое увеличение процентного содержания лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов наблюдаемое в исследовании, не отражает истинный (абсолютный)

лимфоцитоз, моноцитоз, гранулоцитоз, а может быть следствием снижения абсолютного числа лейкоцитов и других видов (обычно нейтрофилов). Поэтому при анализе учитывалось абсолютное количество лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов [6].

Таким образом, согласно полученным результатам, противовоспалительное действие лизиноприла и каптоприла в минимальной дозе связано с влиянием на моноциты и гранулоциты. В высоких дозах не обладают противовоспалительным действием, что может быть связано с цитотоксическим действием высоких доз иАПФ.

В условиях развития гипертрофии миокарда наряду с активацией воспалительного процесса и повреждающего действия свободных радикалов происходит активация процесса тромбообразования. Согласно данным одних авторов, лизиноприл обладает противотромбозным действием у пациентов с АГ [7]. По данным других авторов, ЛС не оказывает влияние на число и агрегацию тромбоцитов [8].

В ходе эксперимента было установлено, что лизиноприл в исследуемых дозах не вызывал достоверное изменение тромбоцитарных параметров по сравнению с контрольной

Таблица 3

Оценка тромбоцитарных параметров крови крыс при действии лизиноприла и каптоприла

№ группы	Количество тромбоцитов, $10^9/\text{л}$	Тромбокрит, %
Лизиноприл		
Группа 1	568,5±47,5	0,299±0,03
Группа 2	549,9±93,3	0,295±0,05
Каптоприл		
Группа 3	466,2±59,8**	0,256±0,03
Группа 4	643,7±57,0*	0,347±0,035*
Контроль		
Группа 5	493,7±19,4	0,271±0,011

Примечание: * - $P < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, критерий Манна-Уитни. ** - $P < 0,05$ по сравнению с группой, получающей препарат в максимальной дозе, критерий Манна-Уитни. Группа 1 - лизиноприл в дозе 0,5 мг/кг; группа 2 - лизиноприл в дозе 8 мг/кг; группа 3 - каптоприл в дозе 2,5 мг/кг; группа 4 - каптоприл в дозе 15 мг/кг; группа 5 - интактный контроль.

группой (табл. 3). Несмотря на отсутствие достоверных отличий в группе, получающей лизиноприл, в дозе 0,5 мг/кг была установлена отчетливая тенденция к увеличению количества тромбоцитов и тромбокрит. В то же время, в группе, получающей лизиноприл в дозе 8 мг/кг, наблюдалась тенденция к снижению количества тромбоцитов и тромбокрит.

Результаты исследования показали, что применение каптоприла только в дозе 15 мг/кг достоверно увеличивает количество тромбоцитов и тромбокрит по сравнению с контролем ($p < 0,05$). В группе, получающей каптоприл в дозе 2,5 мг/кг, наблюдалась тенденция к снижению количества тромбоцитов и тромбокрит.

Таким образом, лизиноприл в минимальной дозе и каптоприл в максимальной дозе оказывают стимулирующее влияние на процесс тромбообразования.

При развитии ССЗ в условиях АГ происходит активация АП и генерирование АФК, которые вызывают повреждения клеток и ДНК. При цито-, ДНК повреждении активация процессов клеточного деления вызывает развитие пролиферативных процессов и фиброза или клеточной гибели [9]. Происходит снижение количества клеток в G0/G1 фазе и увеличивается количество клеток

в S+G2/M фазе клеточного цикла [10], нарастает уровень повреждений ДНК в клетках почек [11] с их дальнейшей реализацией в микроядра [12].

Результаты исследования действия лизиноприла и каптоприла на показатели апоптоза, микроядер и распределение клеток по фазам клеточного цикла в клетках периферической крови крыс представлены в таблице 4.

Введение крысам лизиноприла в дозах 0,5 и 8 мг/кг в периферической крови вызывало дозозависимую тенденцию к снижению количества клеток в G0/G1-фазе или фазе начального роста. При введении крысам лизиноприла в дозе 0,5 мг/кг уровень клеток в S+G2/M-фазе клеточного цикла статистически значимо повышался по сравнению с данными контрольной группы ($p < 0,05$). Также наблюдалась тенденция к накоплению клеток в данной фазе при введении лизиноприла в дозе 8 мг/кг.

В условиях приема лизиноприла в дозе 0,5 мг/кг статистически значимо снижалось количество микроядер у животных, по сравнению с данным показателем у крыс контрольной группы и группы, получающей лизиноприл в дозе 8 мг/кг ($p < 0,05$). Уровень апоптоза у крыс после введения лизиноприла в дозе 0,5 мг/кг был ниже, чем у животных

Таблица 4

Оценка показателей апоптоза, микроядер и распределение клеток по фазам клеточного цикла в клетках крыс при действии лизиноприла и каптоприла

№ группы	Апоптоз, %	Микроядра, %	G0/G1, %	S+G2/M, %
Лизиноприл				
Группа 1	77,9	50*,**	92,5±1,5	11,8±2*
Группа 2	139	129	90,0±2,0	9,2±2,2
Каптоприл				
Группа 3	56,7*	156	93,5±1,4	6,46±1,4
Группа 4	61,5*	87,5	92,6±1,6	6,96±1,6
Контроль				
Группа 5	100	100	94,1±0,6	5,1±0,78

Примечание: * - $P < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, критерий Манна-Уитни. ** - $P < 0,05$ по сравнению с группой, получающей препарат в максимальной дозе, критерий Манна-Уитни. Группа 1 - лизиноприл в дозе 0,5 мг/кг; группа 2 - лизиноприл в дозе 8 мг/кг; группа 3 - каптоприл в дозе 2,5 мг/кг; группа 4 - каптоприл в дозе 15 мг/кг; группа 5 - интактный контроль.

контрольной группы. Повышение дозы лизиноприла до 8 мг/кг вызывало тенденцию к увеличению числа клеток с микроядрами и апоптозом.

Введение крысам каптоприла в дозах 2,5 и 15 мг/кг в периферической крови вызывало дозозависимую тенденцию к снижению количества клеток в G0/G1-фазе и увеличению количества клеток в S+G2/M-фазе клеточного цикла. Уровень микроядер недостоверно повышался после применения каптоприла в дозе 2,5 мг/кг, а в дозе 15 мг/кг - снижался, по сравнению с контрольной группой. Уровень апоптоза в группах, получающих каптоприл в дозах 2,5 и 15 мг/кг, был ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). С увеличением дозы обнаруживалась тенденция к снижению клеток с апоптозом.

На данный момент для используемой модели остается открытым вопрос изучения действия ЛС на клетки сердечно-сосудистой системы и системы кроветворения.

В условиях хронического воздействия ЛС на быстро пролиферирующие чувствительные клетки кроветворной ткани, могут происходить глубокие изменения в соотношении их различных субпопуляций; в отличие от слабо пролиферирующих кардиомиоцитов, находящихся на разных стадиях дифференцировки, окруженных фибробластами и сателлитными стволовыми клетками. В течение этого длительного процесса по принципу обратной связи, вероятно, происходит тенденция к восстановлению процента гранулоцитов и моноцитов, чье количество меньше при малых дозах ЛС (табл. 2). Свидетельством процесса восстановления может быть увеличение в крови процента лимфоцитов (табл. 2) и клеток в клеточном цикле S+G2/M-фазе (табл. 4), репрезентируя усиление процесса кроветворения в костном мозге экспериментальных животных.

Различные соотношения процента клеток с микроядрами и признаками апоптоза при различных дозах ЛС, вероятно, указывают на напряженность и связанную с ней неэффективность кроветворения на фоне повышенной индукции повреждений ДНК, в условиях генетически обусловленной АГ.

Так, в условиях действия лизиноприла усиление пролиферации, отмечаемое при малой дозе данного лекарственного средства, при увеличении дозы приводит к накоплению в периферическом русле системы кроветворения числа клеток (табл. 2) с такими признаками повреждения ДНК, как микроядра и апоптоз (табл. 4). Данный процесс можно описать с позиции клеточного дефицита, при котором в клеточный цикл вступают клетки с повреждениями ДНК. Результатом накопления дефектных клеток являлась гибель животных в группе, получавшей максимальную дозу лизиноприла.

Действие каптоприла приводит к накоплению клеток с отдаленной клеточной гибелью, реализация которой происходит в органах депонирования клеток на завершающихся стадиях дифференцировки и гибели. Поэтому число клеток на стадии апоптоза в группах с каптоприлом ниже контрольного уровня (табл. 4).

Таким образом, установлено, что показатели клеточного цикла, апоптоза и число клеток с микроядрами являются достаточно информативным маркером специфического и/или побочного действия ЛС не только обладающих мутагенными свойствами, но и влияющих на кинетику клеточных популяций. Исходя из данных о зависимости цитогенетических процессов от циркадных и сезонных ритмов [13, 14], в периферической крови, выполняющей транспортную роль между органами кроветворения, дифференцировки и депонирования, мы можем ожидать естественные колебания изучаемых параметров относительно контрольных данных в рамках физиологической реакции организма на изучаемые ЛС. В случае истощения клеточного потенциала, обеспечивающего данную физиологическую реакцию, используемые цитогенетические параметры клеток периферической крови можно использовать как маркеры побочного действия ЛС на систему кроветворения в целом и клеточные популяции в частности. Так, показано, что иАПФ могут активно влиять на регуляцию стволовых клеток гемопоэза [15].

Заключение

Таким образом, для предотвращения развития ССЗ антигипертензивные средства, используемых в качестве профилактики, должны быть безопасными и обладать кардиопротекторным действием, которое выражается в противовоспалительном, противотромботическом, цито- и ДНК протекторном эффектах.

Лизиноприл оказывал благоприятное действие на морфологические признаки: снижал массу тела и сердца. В высоких дозах ЛС вызывало токсическое поражение со смертельными случаями. Противовоспалительное действие лизиноприл оказывал в низкой дозе. Наблюдалось снижение абсолютного и относительного числа моноцитов, гранулоцитов. Не было установлено влияния лизиноприла на изменение тромбоцитарных параметров.

Каптоприл характеризовался большей безопасностью по сравнению с лизиноприлом. Не было установлено смертельных исходов. ЛС во всех исследуемых концентрациях оказывало действие на морфологические признаки, снижая массу тела и в высокой дозе – сердца. Противовоспалительное действие каптоприл оказывал в низкой дозе. Наблюдалось снижение абсолютного и относительного числа моноцитов, гранулоцитов. Каптоприл в высокой дозе активировал процесс тромбообразования, увеличивая количество тромбоцитов и тромбокрит.

ЛС оказывали стимулирующее действие на процесс кроветворения, что отражалось на изменении цитогенетических параметров. Наблюдалось увеличение количества лимфоцитов и количества клеток в S+G2/M фазе клеточного цикла с ростом дозы иАПФ. В низких дозах ЛС количество моноцитов и гранулоцитов было снижено. Лизиноприл оказывал стимулирующее действие на пролиферацию клеток с поврежденной ДНК, обусловленной АГ, наблюдалось увеличение процента апоптоза и образования микроядер. Данное действие усиливалось с увеличением дозы, что приводило к гибели животных. Каптоприл вызывал развитие отдаленной клеточной гибели, наблюдалось снижение клеток с апоптозом.

Согласно вышеизложенному, можно сделать вывод о целесообразности выбора лекарственного средства и корректировки доз, в условиях генетически обусловленной АГ.

Литература

1. Cataliotti, A. Anti-Hypertrophic Actions Of Cardiac Overexpression Of Dual GC-A And GC-B Agonist, Cenderitide, In A Model Of Hypertensive Heart Disease [Электронный ресурс] / J. of Clinical Hypertension. - US. - 2012. - Режим доступа: <http://www.ashabstracts.com/abstract.asp?MeetingID=786&id=98799> - Дата доступа: 26.05.2012.
2. Cabassi, A. Characterization of myocardial hypertrophy in prehypertensive spontaneously hypertensive rats: interaction between adrenergic and nitrosative pathways / A. Cabassi, S. Dancelli, P. Pattoneri // J. Hypertens. - 2007. - Vol. 25, № 8. - P. 1719-1730.
3. Сидорова, Л.Л. Ремоделирование сердца и сосудов - точка приложения ингибиторов АПФ/ Л.Л. Сидорова// J. Therapia. - 2011. - № 2. - Т.55. - С.40-44.
4. Корзун, А.И. Сравнительная характеристика ингибиторов АПФ/ А.И. Корзун, М.В. Кириллова // Журнал «Экология человека»// - 2003. - № 2. - С.16-22.
5. Brilla, C.G. Cardioreparative effects of lisinopril in rats with genetic hypertension and left ventricular hypertrophy/ C.G. Brilla, J.S. Janicki, K.T. Weber// J. Circulation. - 1991. - Vol. 83. - P.1771-1779.
6. Общий анализ крови [Электронный ресурс] / Справочник по медицинским и лабораторным анализам. - Минск, 2005. - Режим доступа: <http://www.fermento.ru/bloodtests/clinical/blood/54.php>. - Дата доступа: 07.03.2012.
7. Glicklich, D. Angiotensin-converting enzyme inhibition induces apoptosis in erythroid precursors and affects insulin-like growth factor-1 in posttransplantation erythrocytosis/ D. Glicklich, L. Burris, A. Urban, V. Tellis, S. Greenstein, R. Schechner, P. Devarajan, H. Croizat / J. Am. Soc. Nephrol. - 2001. - Vol. 12. - №9. - P. 1958-1964.
8. Glicklich, D. Effects of lisinopril and hydrochlorothiazide on platelet function and blood rheology in essential hypertension: a randomly allocated double-blind study /D. Glicklich, L. Burris, A. Urban, V. Tellis // J. Hypertens. - 1993. - Vol. 11. - №5. - P.559-564.
9. Ashwell, S. DNA Damage Detection and Repair Pathways—Recent Advances with Inhibitors of Checkpoint Kinases in Cancer Therapy/ S. Ashwell, S. Zabludoff// J. Clin. Cancer Res. - 2008. - № 14. - P.4032-4037.
10. CHEN, Ru-qin. Effects of phlegm-dispelling and blood stasis-resolving traditional Chinese drugs on the blood pressure and cell cycle of left ventricular cardiac myocytes in hypertensive rats/ Ru-qin Chen, Ping Xiong, Xin-xin Zhou, Zhao-qiu Liang, Liang-zhi Wu// Journal of Southern Medical University. - 2007. - Vol.

27. - №2. - P. 1806-1809.
11. Schmid, U. Angiotensin II Induces DNA Damage in the Kidney/U. Schmid, H. Stopper, F. Schweda //J. Cancer Res. – 2008. - № 68. - P.9239-9246.
12. Schupp, N Angiotensin II-induced genomic damage in renal cells can be prevented by angiotensin II type 1 receptor blockage or radical scavenging/ N. Schupp, U. Schmid, P. Rutkowski, U. Lakner, N. Kanase, A. Heidland, H. Stopper //Am. J. Physiol. Renal. Physiol. - 2007. - Vol. 5. - №292. - P.1427-1434.
13. Guerci, A. Time-variations of pretreatment peripheral blood S + G2/M-phase size determined by flow cytometry in adult acute myeloid leukaemia/ A. Guerci, P. Scheid, P. Feugier, J. Pierrez, N. Frenkiel, O. Guerci / / Eur. J. Haematol. - 1990. - Vol. 45. - №1. - P.5-10.
14. Abrahamsen, J.F. Circadian cell cycle variations of erythro- and myelopoiesis in humans / J.F. Abrahamsen, R. Smaaland, R.B. Sothorn, O.D. Laerum// Eur. J. Haematol. - 1997. - Vol. 58. - №5. - P. 333-45.
15. Michaud, A. Substrate dependence of angiotensin I-converting enzyme inhibition: captopril displays a partial selectivity for inhibition of N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline hydrolysis compared with that of angiotensin I/ A. Michaud, T.A. Williams, M.T. Chauvet, P. Corvol // Mol. Pharmacol. - 1997. - Vol. 6. - №51. - P. 1070-1076.
-
-

Поступила 19.04.2012 г.
Принята в печать 04.06.2012 г.

© МЯДЕЛЕЦ О.Д., СОБОЛЕВСКАЯ И.С., 2012

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЭПИДЕРМАЛЬНЫХ ЛИПИДОВ И ЛИПИДОВ ПОВЕРХНОСТИ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА, КРЫСЫ И СВИНЬИ

МЯДЕЛЕЦ О.Д., СОБОЛЕВСКАЯ И.С.

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

Резюме. Все липидсодержащие и липидсинтезирующие структуры кожного покрова подразделяются на 3 функциональные группы: поверхностные липиды кожи и эпидермиса, липиды сальных желез, связанных с волосным фолликулом, липиды в адипоцитах жировой ткани дермы и гиподермы. Впервые для изучения локализации и строения липидсодержащих и липидсинтезирующих структур были использованы флуорохромы (Nile red, Филипин).

Результаты исследований свидетельствуют о том, что метод флуоресценции имеет высокую чувствительность по сравнению со световой микроскопией и позволяет более точно выявлять локализацию, более качественно описывать гистоструктуру тканей, избирательно дифференцировать липиды на полярные, нейтральные, свободный холестерол. Полученные данные могут найти свое применение в дерматологии, косметической медицине и судебно-медицинской экспертизе.

Ключевые слова: липиднакапливающие и липидсинтезирующие структуры, кожа, эпидермис, животные, человек.

Abstract. All lipid-containing and lipid-synthesizing structures of skin integument are divided into three functional groups: superficial skin and epidermis lipids, sebaceous glands lipids related to hair follicle and lipids in adipocytes of derma and hypoderm fat tissues. For the first time fluorochromes (Nile red, Filipin) were applied for studying the localization and composition of lipid-containing and lipid-synthesizing structures.

The results of the researches show that fluorescence method is more responsive than optical microscopy and enables more accurate determination of localization, better description of tissues histological structure, selective differentiation between polar, non-polar lipids and free cholesterol.

The data received can be used in dermatology, cosmetic medicine and forensic medicine.

Система кожных покровов является жизненно важной системой организма. При этом одним из ведущих объектов изучения являются липидсинтезирующие

структуры. К ним относятся эпидермис, сальные железы и жировая ткань гиподермы. Значение липидов, производимых этими компонентами кожного покрова, весьма велико. Благодаря деятельности этих структур обеспечиваются физиологические функции и косметические свойства кожи. Липидсинтезирующие структуры препятствуют трансэпидермальной

Адрес для корреспонденции: 210009, г. Витебск, ул. Терешковой, д. 26, к. 4, кв. 52. Моб. тел.: +375 (29) 518-32-93 – Мяделец О.Д.

потере воды и, соответственно, обеспечивают упругость, эластичность и антибактериальную защиту общего покрова, принимают участие в транспорте феромонов, способствуют асорбции некоторых лекарственных препаратов, а также накоплению предшественников витамина D [1, 2].

Целью исследования явилось изучение особенностей распределения эпидермальных липидов и липидов поверхности кожи человека, крысы и свиньи.

Методы

Материалом исследования явилась кожа 61 трупа людей обоего пола. Из них 8 (5 девочек и 3 мальчика) относятся к возрастной группе новорожденных и детей до года; 30 (24 мужчины и 6 женщин) зрелого возраста; 23 (12 мужчин и 11 женщин) пожилого и старческого возраста. Вскрытие проводилось в течение 1-2 суток после смерти в морге Управления по Витебской области Государственной службы медицинских судебных экспертиз. Все условия получения биопсийного материала соблюдены. Материалом исследования также явилась кожа 10 поросят-сосунов (5 самок и 5 самцов) белорусской крупной белой породы и 20 крыс (10 самок и 10 самцов) Wistar. Для исследования использовали участки кожи из пяти топографических областей: голова, грудь, живот, межлопаточная область спины, внутренняя поверхность бедра. Гистологические срезы изготавливали на замораживающем микротоме и окрашивали жировым красным О. Для флуоресцентной микроскопии срезы окрашивали водным раствором фосфина 3R и раствором Нильский красный в ацетоне. Гистологические препараты изучали при помощи микроскопа «БИОМЕД-6» с блоком светофильтров для флуоресцентной микроскопии. В исследовании использовали светофильтры «В» Голубой (450-490 нм), «G» Зеленый (510-550 нм) и «UV» Ультрафиолетовый (330-385 нм). Нейтральные липиды выявляли с помощью лазера для возбуждения флуоресценции с границами диапазона детекции 450-490 нм. Оценивали локализацию, интенсивность свечения и степень организации липидных

включений эпидермиса. Оценку интенсивности окраски слоев эпидермиса осуществляли визуально в условных единицах (полуколичественный метод) по общепринятой пятибалльной системе (0 – отсутствие окраски, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – высокая, 4 – очень высокая, 5 – максимальная степень окраски).

Статистическую обработку данных проводили с помощью прикладных программ MS Excel 2007 и Statistica 6.0. При сравнении количественных и качественных признаков в двух группах использовали критерий U Вилконсона-Манна-Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости менее 0,05 ($p < 0,05$). Рассчитывали среднюю (M), медиану (Me), размах (Min-Max), межквартильный интервал (25-й и 75-й процентиля), а также 95% доверительный интервал (ДИ) для медианы и средней.

Результаты и обсуждение

В результате исследований было установлено, что у новорожденных мальчиков и детей до года интенсивность окраски поверхностных липидов кожи (ПЛК) в коже волосистой части головы составляла 2,00 усл.ед., что в 6,06 раза больше, чем в коже груди, и в 2 раза – чем в коже эпигастральной области ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$). У девочек этот показатель имел свои половые и топографические особенности. Так, в коже волосистой части головы девочек значение ПЛК было в 5 раз меньше, чем в коже мальчиков, и составляло 0,40 усл.ед. (95% ДИ: -0,28-1,08). В то же время, в коже груди и живота этот показатель был достоверно выше ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$), чем в коже мальчиков этого же возраста: 3,00 усл.ед. (95% ДИ: 2,12-3,88) и 2,80 усл.ед. (95% ДИ: 2,24-3,36) соответственно.

Учитывая тот факт, что корнеоциты эпидермиса располагаются в несколько рядов, межклеточные липиды рогового слоя были разделены на поверхностные и глубокие. Анализ интенсивности окраски эпидермиса кожи мальчиков показал, что в коже волосистой части головы количество липидов достигало максимальных показателей во всех участках рогового слоя и составляло 1,67 усл.ед (95%

ДИ: 0,23-3,10) в слущивающемся слое и 2,00 усл.ед. – в роговом слое. Количество поверхностных липидов рогового слоя при сравнении с кожей головы в области груди было в 1,67 раза меньше, при этом различий с кожей живота не обнаруживалось. Роговой слой кожи груди и живота содержал равное количество липидов (1,33 усл.ед (95% ДИ: -0,10-2,77)), которое было достоверно ниже аналогичного показателя волосистой части головы в 1,5 раза ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$).

При изучении содержания липидов рогового слоя кожи девочек можно отметить топографические особенности и различия с показателями у мальчиков. Так, количество липидов слущивающегося и рогового слоев в коже головы новорожденных девочек был соответственно в 1,67 и 1,11 раза меньше ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$), чем в коже мальчиков такого же возраста, а в коже груди и живота интенсивность окраски, наоборот, – достоверно выше ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$).

В коже груди и живота интенсивность окраски липидов зернистого слоя у мальчиков сохранялась на одном количественном уровне (1,00 усл.ед), тогда как в коже головы этот показатель в 1,49 раза меньше ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$). Количество липидов зернистого слоя эпидермиса во всех изучаемых регионах кожи девочек составляло 1,00 усл.ед. В базальном слое всех топографических областей кожи обоих полов эпидермальные липиды отсутствовали.

При изучении распределения нейтральных (неполярных) липидов (триацилглицериды, свободные жирные кислоты, стерол, сквален и некоторые другие) в коже эпигастральной области новорожденных мальчиков было установлено, что они располагались в виде однородного пласта в глубоких зонах рогового слоя, тогда как у девочек эти липиды распределялись равномерно во всех зонах рогового слоя. В области груди и головы новорожденных детей свечение неполярных липидов было незначительным, однако в коже девочек – более интенсивным.

Изучение интенсивности окраски ПЛК людей зрелого возраста выявило половые и региональные различия. Наиболее высокие

показатели в коже мужчин зарегистрированы в коже живота и бедра (2,86 усл. ед. (95% ДИ: 2,55-3,18) и 2,50 усл. ед. (95% ДИ: 2,12-2,88)), что соответственно в 3,33 и 2,91 раза больше показателя в коже волосистой части головы ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$). В коже спины и груди отмечалось самое низкое по сравнению с кожей головы значение ПЛК, которое составляло 0,18 усл. ед. (95% ДИ: 0,01-0,36) и 0,36 усл. ед. (95% ДИ: 0,15-0,58).

Аналогичная закономерность количественного распределения ПЛК прослеживалась и в отношении показателей кожи женщин зрелого возраста. Так, максимальное количество ПЛК отмечалось в коже живота и составляло 2,80 усл. ед. (95% ДИ 2,24-3,36), что было в 3,5 раза больше ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$), чем в коже головы и спины, где показатель составлял 0,80 усл. ед. Количество ПЛК в области груди и бедра женщин был равен 1,00 усл. ед. При этом необходимо отметить, что межполовые различия в коже головы и живота были несущественными ($p_{\text{Mann-Whitney}} > 0,05$), тогда как в коже спины и груди женщин наблюдалось достоверно большее содержание липидов (в 4,44 и 2,78 раза, $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$) по сравнению с кожей мужчин. Однако в области бедра женщин липидов выявлялось в 2,5 раза меньше, чем в коже мужчин ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$).

У женщин зрелой возрастной группы содержание липидов в поверхностных слоях рогового слоя эпидермиса кожи головы и бедра составляло 1,40 усл.ед. (95%ДИ: 0,72-2,08), что на 22,22% меньше, чем в коже груди и на 41,67% – чем в коже эпигастральной области, где оно достигало максимальных значений (2,40 усл.ед. (95% ДИ: 1,29-3,51)). В межлопаточной области спины этот показатель по сравнению с кожей головы был в 28,57% раза меньше. При сравнении количества липидов глубоких участков рогового слоя установлено, что оно было достоверно ниже, чем в поверхностных слоях (за исключением межлопаточной области спины, где показатели были одинаковы), но сохранялась такая же топографическая закономерность. Так, максимальные показатели в сравнении с областью головы были зарегистрированы в коже живота (1,80 усл.ед. (95% ДИ: 0,76-2,84)), а минимальные

– в коже внутренней поверхности бедра (0,40 усл. ед. (95% ДИ: -0,28-1,08). При этом в коже груди количество липидов составило 1,40 усл. ед. (0,72-2,08), что в 1,4 раза меньше, чем в коже головы.

При анализе половых различий было установлено, что в роговом слое эпидермиса мужчин количество липидов в коже головы, живота, спины и бедра по сравнению с эпидермисом женщин было выше; в коже груди эти показатели, наоборот, были меньше.

Интенсивность окраски жиров в зернистом, шиповатом и базальном слоях кожи людей зрелого возраста в зависимости от половой и топографической принадлежности достоверно не отличалась ($p_{\text{Mann-Whitney}} > 0,05$) и сохранялась на одном количественном уровне.

Анализ распределения нейтральных (неполярных) липидов кожи пяти топографических областей женщин и мужчин зрелого возраста позволил выявить региональные и половые особенности. Так, в коже волосистой части головы женщин нейтральные липиды распределялись преимущественно в поверхностных зонах рогового слоя эпидермиса, тогда как нижние участки имели ярко-красную флуоресценцию, что свидетельствует о преобладании фосфолипидов и других полярных липидов. В зернистом слое нейтральные липиды выявлялись также в виде чередующихся, имеющих желтую флуоресценцию слоев. Максимальное свечение неполярных липидов зарегистрировано в коже межлопаточной области спины и груди женщин зрелого возраста, где они давали яркую, равномерную флуоресценцию рогового слоя, а также в коже живота – липидов шиповатого слоя. Стоит особо отметить, что минимальная желтая флуоресценция эпидермиса отмечена в области живота и бедра. Нейтральные липиды в этих топографических регионах выявлялись в виде неоднородных пластов между слоями корнеоцитов, а также в незначительном количестве в шиповатом и зернистом слоях.

Изучение особенностей распределения неполярных липидов кожи мужчин этого возраста показало, что в коже эпигастральной области и внутренней поверхности бедра липиды располагались во всех зонах рогового

слоя. Необходимо также отметить их более интенсивную и однородную флуоресценцию в этих областях. В остальных топографических регионах межполовых различий выявлено не было.

Оценка результатов количества липидов эпидермиса у людей пожилого и старческого возраста позволила выявить определенные половые и топографические особенности. У мужчин этой возрастной группы количество ПЛК имело минимальные значения в коже волосистой части головы и составляло 1,45 усл. ед. (95% ДИ: 0,70-2,21), что меньше, чем в коже груди (на 20,33%), спины (на 27,50%) и бедра (на 40,82%), но эти различия были статистически недостоверными ($p_{\text{Mann-Whitney}} > 0,05$). Однако сравнение данных количества ПЛК головы и эпигастральной области показало достоверное их преобладание в коже живота (в 1,69 раза, $p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,039$).

У женщин пожилого и старческого возраста количество ПЛК кожи головы составляло 1,40 усл. ед. (95% ДИ: 1,03-1,77), что достоверно не отличалось от аналогичных данных у мужчин этой возрастной группы ($p_{\text{Mann-Whitney}} > 0,05$). Сравнение данных волосистой части головы женщин с остальными топографическими регионами позволило выявить достоверные различия с данными кожи живота и бедра, где количество ПЛК было в 2,36 раза выше ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,001$). Область спины, напротив, характеризовалась значимо меньшим количеством ПЛК (в 2,80 раза, $p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,008$). При этом достоверных различий между данными кожи головы и груди зарегистрировано не было ($p_{\text{Mann-Whitney}} > 0,05$). Сравнение показателей количества ПЛК у мужчин и женщин показало, что в коже живота женщин этот показатель был в 1,35 раза выше ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,041$), а в межлопаточной области спины – меньше в 4 раза ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,014$) по сравнению с аналогичными регионами кожи мужчин. Данные, полученные в коже головы, груди и бедра, у мужчин и женщин значимо не различались ($p_{\text{Mann-Whitney}} > 0,05$).

У мужчин пожилого и старческого возраста содержание липидов в поверхностных слоях рогового слоя эпидермиса кожи головы было минимальным и составляло 1,55 усл. ед. (95% ДИ: 1,08-2,01), что на 22,50% меньше, чем

в коже груди и спины. В коже эпигастральной области и внутренней поверхности бедра этот показатель по сравнению с кожей головы был в 1,58 и 1,70 раза больше ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$). При анализе данных количества липидов глубоких участков рогового слоя эпидермиса было установлено, что их максимальное количество у мужчин наблюдалось в коже живота (2,18 усл.ед. (95% ДИ: 1,78-2,59)), а минимальные – в коже волосистой части головы (1,18 усл.ед. (95% ДИ: 0,78-1,08)). При этом в коже груди количество липидов составляло 2,00 усл.ед. (95% ДИ: ...), в коже спины – 1,45 усл.ед. (95% ДИ: 1,10-1,81) и бедра – 1,82 усл.ед. (95% ДИ: 1,31-2,32).

Показатели количества липидов рогового слоя эпидермиса в коже женщин сохраняли такую же закономерность регионального распределения липидов, как и у мужчин. Кроме того, следует отметить, что количественные данные липидов эпидермиса мужчин и женщин несколько варьировали, но эти различия были статистически недостоверными ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$). Так, в коже живота женщин пожилого и старческого возраста количество липидов рогового слоя по сравнению с мужской кожей было больше на 23,44% (поверхностные слои) и на 22,14% (глубокие слои), а в коже бедра – на 5,71% и 13,33% соответственно. В области головы, груди, спины, наоборот, показатели количества липидов рогового слоя были женщин меньше, чем у мужчин.

Проведенный анализ данных количества липидов зернистого и шиповатого слоев эпидермиса кожи мужчин показал, что максимальные показатели отмечены в коже живота: 1,00 усл.ед. (95% ДИ) – зернистый слой и 0,45 усл.ед. (95% ДИ: 0,10-0,81) – шиповатый слой. Следует отметить, что в остальных топографических регионах количество липидов было ниже, но эти различия не было достоверными ($p_{\text{Mann-Whitney}} > 0,05$).

Анализ распределения нейтральных (неполярных) липидов кожи пяти топографических областей людей пожилого и старческого возраста позволил выявить региональные и половые особенности. Так, в коже волосистой части головы нейтральные липиды распределялись во всех зонах рогового слоя эпи-

дермиса, однако у мужчин отмечалось их более интенсивное и однородное свечение. Хорошо выраженная флуоресценция диффузно расположенных неполярных липидов была отмечена в шиповатом слое эпидермиса кожи мужчин и в незначительном количестве – у женщин.

При изучении кожи области груди было установлено, что липиды были расположены в виде однородного интенсивно флуоресцирующего пласта, представленного ПЛК и липидами всех зон рогового слоя у мужчин. В эпидермисе женщин этой возрастной группы нейтральные липиды выявлялись как на поверхности кожи, так и в вышележащих участках рогового слоя, при этом в более глубоких слоях корнеоцитов, а также в зернистом слое они определялись в виде неоднородных пластов. Следует отметить, что слабо выраженная флуоресценция этой группы липидов наблюдалась также в шиповатом слое эпидермиса женской кожи.

Максимальная интенсивность свечения нейтральных липидов была зарегистрирована в коже эпигастральной области и внутренней поверхности бедра, причем у мужчин и женщин пожилого и старческого возраста их количество преобладало на поверхности кожи и в роговом слое эпидермиса. Эпидермис женщин характеризовался также наличием интенсивно флуоресцирующих неполярных липидов в роговом слое и шиповатом слоях. Заслуживает внимание тот факт, что нейтральные липиды в незначительном количестве выявлялись в зернистом слое.

В роговом слое эпидермиса кожи межлопаточной области спины кожи мужчин нейтральные липиды выявлялись в виде ярко флуоресцирующих пластов, чередующихся со слабо окрашенными участками. Яркая флуоресценция желтого цвета была отмечена также в роговом слое эпидермиса кожи спины женщин пожилого и старческого возраста, однако свечение нейтральных липидов по сравнению с кожей мужчин было более интенсивным и с менее выраженной слоистостью.

Следует отметить, что количество липидов зернистого, шиповатого и базального слоев оставалось практически без изменений на про-

тяжении всей жизни мужчин и женщин. Однако в шиповатом слое эпидермиса груди, живота спины и бедра у мужчин пожилого и старческого возраста происходило достоверное снижение количества липидов по сравнению с кожей людей зрелого возраста ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,010$). Стоит также отметить, что с возрастом исчезали липиды в базальном слое эпидермиса как у мужчин, так и у женщин.

У поросят ПЛК присутствовали только в коже головы самок, где их количество составляло 1,00 усл.ед.

Анализ интенсивности окраски слущивающегося слоя эпидермиса кожи показал, что в коже бедра самок и живота самцов количество липидов достигало максимальных показателей и составляло 1,80 усл.ед. (95% ДИ: 1,24-2,36), а минимальных – в коже спины самцов (0,40 усл.ед. (95% ДИ: -0,28-1,08)). При этом достоверные половые различия были зарегистрированы лишь в коже эпигастральной области и внутренней поверхности бедра ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$).

В роговом слое кожи головы самок количество липидов по сравнению с кожей самцов было в 1,8 раза больше ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$). В остальных топографических регионах половых различий не наблюдалось. Стоит отметить, что в коже груди животных обоих полов отмечалось минимальное количество липидов (0,20 усл.ед. (95% ДИ: -0,36-0,76)).

В зернистом слое эпидермиса липиды выявлялись лишь в области головы животных, где их количество составляло 1,00 усл.ед. Липиды шиповатого слоя определялись в коже живота самок и составляли 0,60 усл.ед. (95% ДИ: -0,08-1,28), в коже спины обоих полов – 1,00 усл.ед. (самцы) и 0,40 усл.ед. (95% ДИ: -0,28-1,08) у самок.

В коже поросят пяти топографических областей можно отметить следующие особенности распределения нейтральных и полярных липидов: в коже груди и головы самцов и самок поросят отмечалась максимальная флуоресценция нейтральных липидов слущивающегося и рогового слоев. При этом в роговом слое кожи головы неполярные липиды выявлялись в виде неоднородных пластов, а также гранул ярко-желтого цвета, тогда как в

области груди они распределялись в виде однородного ярко окрашенного слоя. В этих топографических областях липиды наблюдались в зернистом и шиповатом слоях. В коже живота и бедра, напротив, нейтральные липиды в эпидермисе практически не выявлялись, в этих регионах преобладали полярные липиды.

Толщина эпидермального липидного слоя и интенсивность его окраски в разных топографических областях существенно отличалась у особей разного пола. Так, интенсивность окраски поверхностных липидов (ПЛК) кожи головы, живота, спины и бедра самок была достоверно выше, чем в коже самцов ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$). При этом максимальная степень окраски отмечалась в коже эпигастральной области самок (3,30 усл.ед. (95% ДИ: 2,95-3,65)) и самцов (2,90 усл.ед. (95% ДИ: 2,67-3,13)).

В коже головы, живота, спины и бедра интенсивность окраски липидов зернистого слоя самцов и самок крыс сохранялась на одном уровне, тогда как коже груди самцов этот показатель был достоверно ниже ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$) и составлял 0,20 усл.ед. (95% ДИ: -0,10-0,50), а у самок липиды в зернистом слое этой области полностью отсутствовали. В шиповатом слое содержание липидов в коже бедра и спины животных обоего пола достоверно не различалось ($p_{\text{Mann-Whitney}} > 0,05$) и находилось в пределах 0,9-1,5 усл.ед. Стоит отметить, что в коже живота самцов количество липидов в шиповатом слое достоверно превышало аналогичный показатель самок в 10 раз ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$), а в области головы самок, напротив, содержание липидов этом слое эпидермиса было в 5 раз больше ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$). В шиповатом слое эпидермиса кожи груди самок липиды визуально не определялись. В базальном слое эпидермиса кожи головы, груди, спины и бедра самок липиды присутствовали в незначительном количестве, тогда как у самцов в этих топографических регионах липиды не выявлялись и присутствовали лишь в области живота (0,20 усл.ед. (95% ДИ: -0,10-0,50)).

Анализ распределения нейтральных липидов в коже крыс пяти топографических областей позволил выявить лишь региональные особенности. Так, в коже груди самцов и

самок крыс нейтральные липиды распределялись преимущественно в шиповатом слое эпидермиса, тогда как в роговом и зернистом слоях они выявлялись в виде неоднородных, имеющих слабую желтую флуоресценцию пластов. Максимальное свечение неполярных липидов было зарегистрировано в коже головы и бедра крыс, где они давали яркую, равномерную флуоресценцию рогового слоя, а также в коже головы – липидов шиповатого слоя.

Заключение

Таким образом, все липиды поверхности кожи делятся на эпидермальные (внутриклеточные и межклеточные) липиды, а также поверхностные липиды кожи (себум и липиды верхних зон рогового слоя).

На степень выраженности липидов поверхности кожи и эпидермисе влияют место их локализации (топографическая область кожи), а также пол человека и животных.

Структурно-функциональная активность эпидермиса у человека, проявляющаяся в синтезе и содержании эпидермальных липидов и ПЛК, имеет определенные возрастные за-

кономерности, которые совпадают с физиологическими периодами организма.

В период новорожденности наблюдается небольшое количество эпидермальных липидов. К зрелому возрасту наблюдается увеличение их количества. После периода зрелости происходит снижение количества ПЛК и эпидермальных липидов.

Распределение нейтральных и полярных липидов, а также свободного холестерина подчиняется возрастным, половым и топографическим особенностям. Так, с возрастом наблюдается увеличение количества и интенсивности свечения нейтральных липидов в роговом, зернистом и шиповатом слоях, а также снижение с возрастом количества свободного холестерина.

Литература

1. Беликова, И.С. Особенности распределения липидсодержащих и липидсинтезирующих структур кожи человека / И.С. Беликова, О.Д. Мяделец, В.Н. Грушин // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: Материалы 65-ой научной сессии сотрудников университета. – Витебск: ВГМУ. – 2010. – С. 457-459.
2. Мяделец, О.Д. Морфофункциональная дерматология / О.Д. Мяделец, В.П. Адаскевич. – М.: Медлит. – 2006. – 752 с.

*Поступила 17.04.2012 г.
Принята в печать 04.06.2012 г.*

НЕКОТОРЫЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНАКАПЛИВАЮЩИХ И ЛИПИДСИНТЕЗИРУЮЩИХ СТРУКТУР КОЖИ ЧЕЛОВЕКА

СОБОЛЕВСКАЯ И.С.

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

Резюме. В данной работе представлены морфометрические показатели липидсодержащих и липидсинтезирующих структур общего покрова человека, в зависимости от топографии, половой и возрастной принадлежности. Продуцентами липидов кожи являются, во-первых, адипоциты жировой ткани; во-вторых, кератиноциты, производящие жиры в ходе терминальной дифференцировки; в-третьих, себоциты сальных желез, которые в ходе голокриновой секреции вырабатывают кожное сало. В работе установлены отчетливые различия в содержании липидов кожи указанных трех зон в зависимости от пола, возраста и топографии кожи.

Ключевые слова: кожа, липиднакапливающие и липидсинтезирующие структуры, сальные железы, гиподерма.

Abstract. This article deals with morphometric parameters of lipid-containing and lipid-synthesizing structures of human common integuments, depending on topography, sex and age affiliation.

The producers of skin lipids are firstly, adipocytes of fat tissue; secondly, keratinocytes, which produce fats in terminal differentiation; and thirdly, sebocytes of oil glands, which produce sebum in the course of holocrine secretion.

Marked differences in the lipid content of the skin of the mentioned three zones depending on sex, age and skin topography have been determined as a result of the conducted research.

Липидные системы кожного покрова человека представляет огромный интерес для изучения. Благодаря им обеспечиваются физиологические функции и косметические свойства кожи. Липидсинтезирующие

и липиднакапливающие структуры препятствуют трансэпидермальной потере воды и, соответственно, обеспечивают упругость, эластичность и антибактериальную защиту системы кожного покрова, принимают участие в транспорте феромонов, способствуют асорбции некоторых лекарственных препаратов, а также накоплению предшественников витамина D [1]. Липиды играют важнейшую роль в

Адрес для корреспонденции: 210017, г. Витебск, ул. Гагарина, д.27, кв. 75. Моб.тел.: +375 (33) 697-85-69 – Соболевская И.С.

терморегуляции кожи, а также используются как энергетический материал, имеющий большое значение для развития и нормального функционирования волоса. К липид-структурам относят липиды рогового слоя эпидермиса, сальные железы с волосными фолликулами и подкожно-жировую клетчатку кожи [2].

Целью исследования явилось изучение морфометрических показателей кожи человека с учетом половых, возрастных и топографических особенностей.

Методы

Материалом исследования явилась кожа 61 трупа людей обоего пола. Из них 8 (5 девочек и 3 мальчика) относятся к возрастной группе новорожденных и детей до года; 30 (24 мужчины и 6 женщин) зрелого возраста; 23 (12 мужчин и 11 женщин) пожилого и старческого возраста. Вскрытие проводилось в течение 1-2 суток после смерти в морге Управления по Витебской области Государственной службы медицинских судебных экспертиз. Все условия получения биопсийного материала соблюдены. Для исследования использовали участки кожи из пяти топографических областей: голова, грудь, живот, межлопаточная область спины, внутренняя поверхность бедра. Гистологические срезы изготавливали на замороживающем микротоме и окрашивали жировым красным О.

Оценка гистологической информации осуществлялась с учетом следующих показателей:

1. Количество сальных желез первого, второго и третьего порядков в 10 полях зрения микроскопа (ок.10, об.20);
2. Глубина залегания сальных желез в дерме (мкм);
3. Ширина концевых (секреторных) отделов сальных желез (мкм). В зависимости от размера концевых отделов использовали три размерных класса: малые (251-350 и более мкм), средние (151-250 мкм) и мелкие концевые отделы (0-150 мкм).
4. Процентное содержание дифференцированных себоцитов в концевых отделах сальных желез (%).

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

Статистическую обработку данных проводили с помощью прикладных программ MS Excel 2007 и Statistica 6.0. При сравнении количественных и качественных признаков в двух группах использовали критерий U Вилконсона-Манна-Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости менее 0,05 ($p < 0,05$). Рассчитывали среднюю (М), медиану (Me), размах (Min-Max), межквартильный интервал (25-й и 75-й процентиля), а также 95% доверительный интервал (ДИ) для медианы и средней.

Результаты и обсуждения

Число сальных желез зависело от их топографии, половой и возрастной принадлежности. Так, максимальное количество их в коже мальчиков отмечалось в области волосистой части головы и составляло 9,67 единиц (95% ДИ 5,87-13,46), что в 14,43 раза ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,002$) превышало аналогичный показатель в области живота, и в 2,4 раза – в коже груди ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,007$). В то же время данные числа желез у новорожденных девочек достоверно не отличались от аналогичного показателя мальчиков ($p_{\text{Mann-Whitney}} > 0,05$).

Сравнение показателей числа желез в коже людей зрелого периода показало существенные половые и топографические особенности.

В коже волосистой части головы мужчин отмечалось наибольшее количество сальных желез по сравнению с другими топографическими зонами и составляло 13,21 единиц (95% ДИ 12,78-13,64), что в 7,55-7,73 раза превышало аналогичные показатели кожи спины и живота, в 3,93 раза – кожи груди, и в 10,92 раза – кожи внутренней поверхности бедра ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,005$). У женщин в коже головы, груди и межлопаточной области спины количество желез достоверно превышало аналогичный показатель у мужчин ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,005$), в 1,20, 2,07 и 2 раза соответственно, а в областях живота и бедра половых различий по этому критерию не отмечалось ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,23$).

С возрастом концевые отделы сальных желез становились более разветвленными,

что, вероятно, связано с увеличением их секреторной активности. Так, у людей среднего возраста в области волосистой части головы присутствовали все три группы желез, при этом у мужчин на 52% преобладали железы второго порядка, а у женщин - на 59,5% железы 1 порядка. В коже груди, живота спины и бедра как у мужчин, так и женщин отсутствовали железы 3 порядка, а в коже живота женщин - и железы 2 порядка.

Результаты, полученные при подсчете количества сальных желез кожи людей пожилого и старческого возраста, показали, что наибольшее число желез располагалось в коже волосистой части головы мужчин (12,23 единиц (95% ДИ 11,73-12,73)) и женщин (10,20 единиц (95% ДИ 9,75-10,65)) ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,005$). В

остальных топографических регионах показатель количества желез был достоверно меньше ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,005$), но наиболее значимая разница (в 12,23 раз у мужчин и в 20,4 раза у женщин, $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,005$) отмечалась в области внутренней поверхности бедра.

В пожилом и старческом возрасте происходило изменение процентного соотношения желез трех групп, причем тенденция выражалась в снижении числа или полном исчезновении желез 1 и 3 порядков, что компенсировалось, соответственно, увеличением количества желез 2 порядка. Так, в волосистой части головы процент желез 1 порядка у женщин составлял всего 0,98%, а у мужчин - 28,3%. В области груди, спины и бедра мужчин железы первого порядка составляли 4,3%,

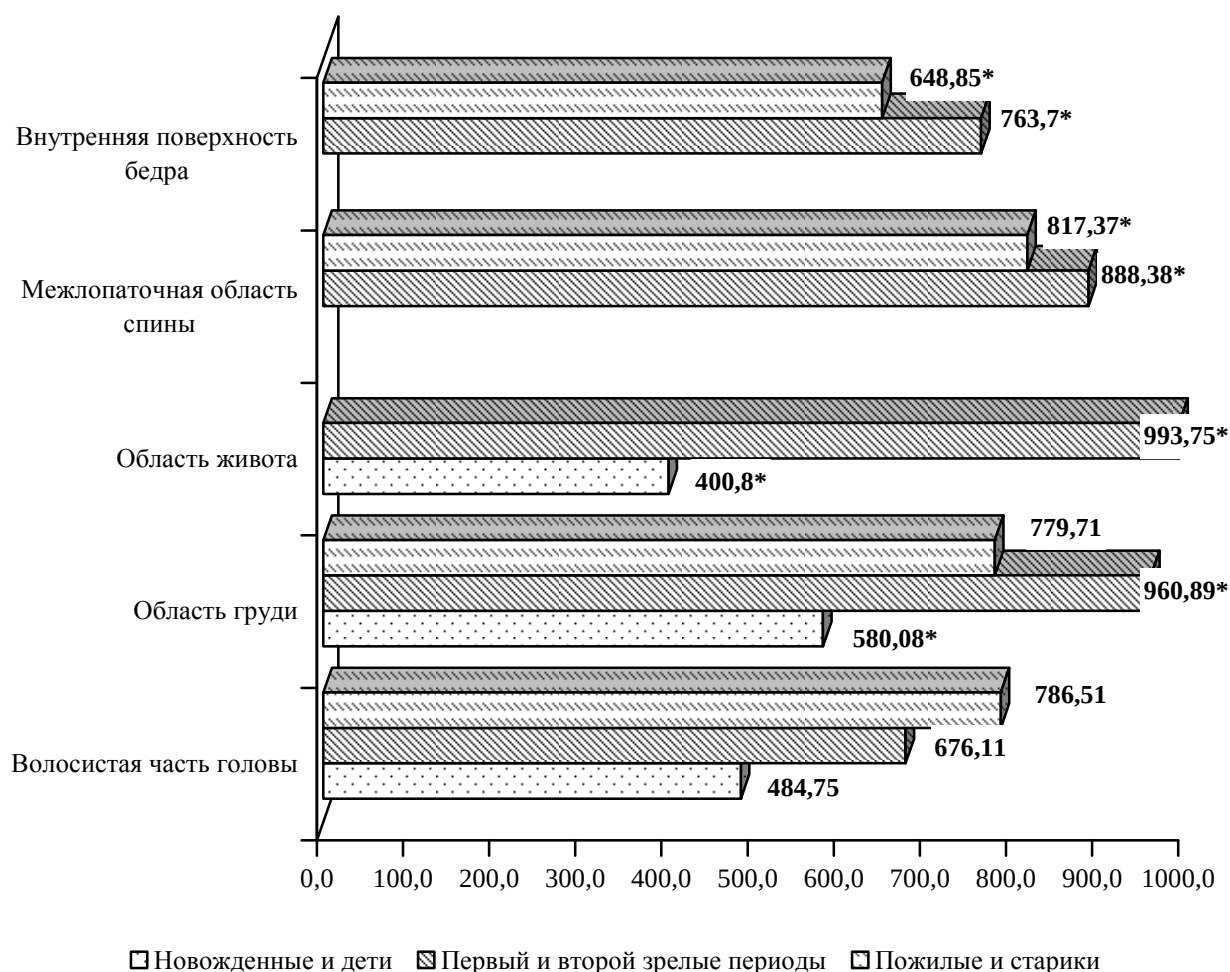


Рис. 1. Глубина залегания сальных желез в коже женщин (мкм): * - достоверное отличие от данных волосистой части головы (при $p < 0,05$).

18,3% и 8% соответственно, а в этих же регионах кожи женщин они отсутствовали.

Необходимо отметить, что в межлопаточной области спины и внутренней поверхности бедра обоих полов отсутствовали железы третьего порядка. В эпигастральной области кожи сальные железы отсутствуют.

Одним из интегральных показателей состояния кожного покрова является глубина залегания сальных желез в дерме (рис. 1, 2).

При оценке показателей глубины погружения сальных желез в кожу женщин наблюдались достоверные возрастные и топографические различия. Так, из рисунка 1 видно, что у новорожденных и детей до года наибольшая глубина залегания желез отмечалась в области груди и составляла 580,08 мкм (95% ДИ 573,90-

586,26), что было в 1,45 раза ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$) глубже, чем в коже эпигастральной области и в 1,20 раза ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$) по сравнению с кожей головы. В первом и втором зрелом возрастном периодах отмечалось достоверное увеличение глубины залегания желез по сравнению с кожей детей: в области волосистой части головы – в 1,39 раза ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$) и груди – в 1,23 раза ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$). В коже живота глубина залегания желез достигала в этот возрастной период максимальных значений (993,75 мкм (95% ДИ 989,65-997,84), соответственно увеличение в сравнение с кожей девочек составляло 2,48 раза ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$). При изучении глубины залегания сальных желез в дерму кожи пожилых людей и стариков удалось выявить следующие закономерности:

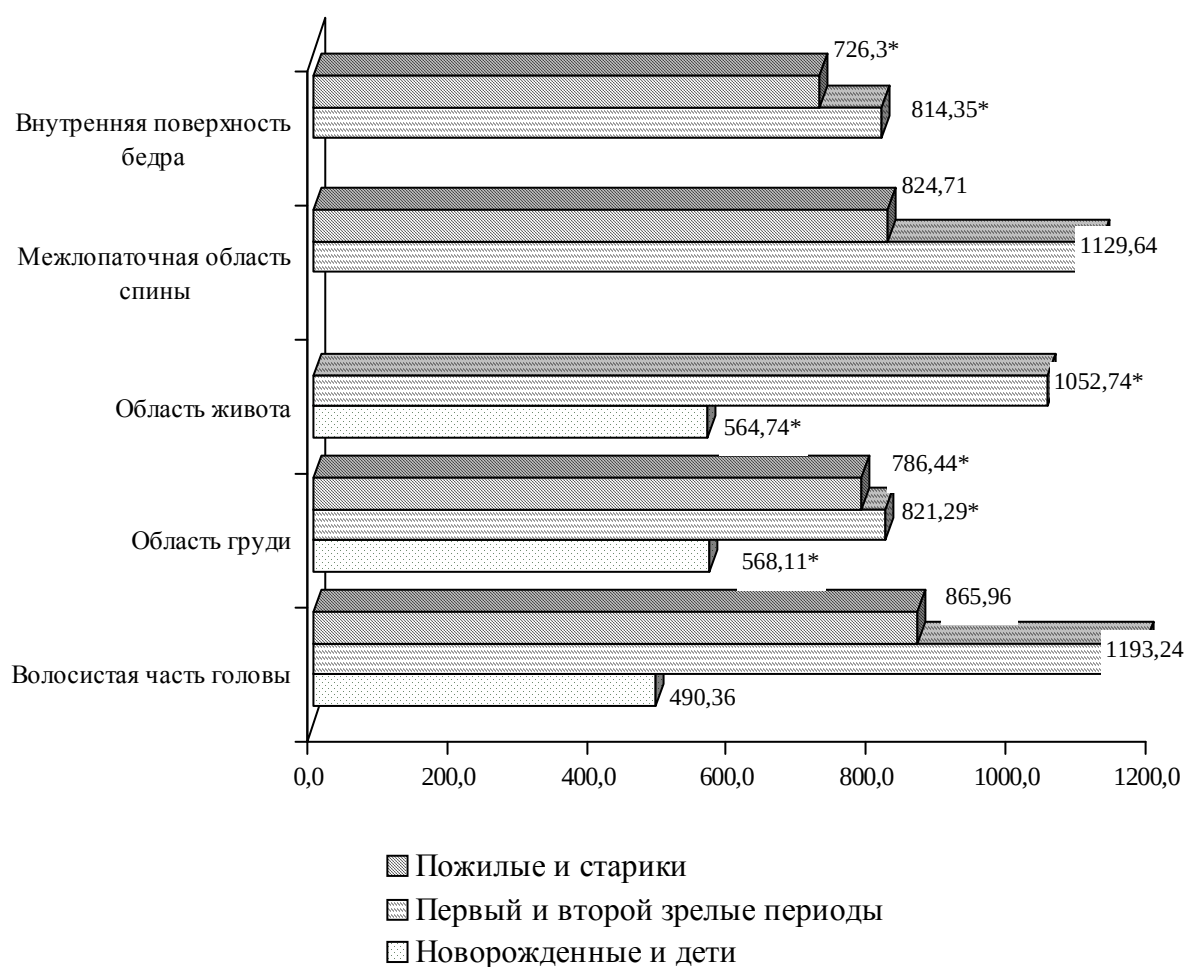


Рис. 2. Глубина залегания сальных желез в коже мужчин (мкм): * - достоверное отличие от данных волосистой части головы (при $p < 0,05$).

сти. Так, в коже волосистой части головы происходило увеличение глубины погружения желез в 1,16 раза ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$) (с 676,11 мкм (95% ДИ 649,62-702,61 до 786,51 мкм (95% ДИ 773,76-799,66) по сравнению с кожей женщин зрелого возраста. В коже груди, спины и бедра в пожилом и старческом возрасте обнаружена тенденция к уменьшению глубины погружения сальных желез в 1,23 ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$), 1,09 ($p_{\text{Mann-Whitney}} > 0,05$) и 1,18 раза ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$) соответственно.

Показатели глубины залегания сальных желез в коже мужчин, представленные на рисунке 2, также имеют достоверные возрастные различия во всех топографических областях.

У новорожденных и детей до года максимальная глубина погружения желез отмечалась в области груди и живота и составляла 568,11 мкм (95% ДИ 562,56-573,66) и 564,74 мкм (95% ДИ 558,68-570,81), что было в 1,15-1,16 раза ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$) глубже, чем в коже волосистой части головы. В зрелом возрасте отмечалось достоверное увеличение глубины залегания желез во всех топографических регионах по сравнению с кожей детей. Так, в области волосистой части головы этот показатель увеличивался в 2,43 раза ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$) и составлял 1193,24 мкм (95% ДИ 1185,41-1201,07), что являлось максимальным значением среди всех регионов кожи мужчин в этом возрасте. Аналогичная связь прослеживалась в отношении показателей в области кожи груди (увеличение в 1,44 раза ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$)) и живота (увеличение в 1,86 раза ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$)).

Сравнение данных залегания сальных желез в дерме кожи мужчин пожилого и старческого возраста с данными зрелого периода показало, что в этой возрастной группе наблюдалась тенденция к снижению глубины погружения желез во всех регионах. При этом наиболее значимые различия в 1,37-1,38 раза ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$) отмечались в области спины и головы. В коже груди и бедра эти показатели были также несколько снижены: в 1,04 раза ($p_{\text{Mann-Whitney}} > 0,05$) и 1,12 раза ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$) соответственно.

При изучении ширины (диаметра) концевых отделов (альвеол) сальных желез были

выделены 3 типа: крупные, средние и мелкие альвеолы.

Исследование диаметра альвеол в коже новорожденных и детей до года показало, что в этом возрасте деления на 3 выше названных типа концевых отделов не происходило. При этом имелись значительные топографические различия в размере концевых отделов как у мальчиков и у девочек ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$). Максимальный диаметр концевого отдела отмечался в области груди мальчиков и составлял 102,99 мкм (95% ДИ 100,38-105,59), что было достоверно ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$) выше, чем в коже волосистой части головы (в 1,5 раза) и живота (в 1,21 раза).

Диаметр концевых отделов сальных желез кожи головы новорожденных и девочек до года был достоверно выше ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$), чем в коже мальчиков этого же возраста (в 1,12 раза). При этом в коже груди обнаруживалась обратная картина и показатели диаметра альвеол мальчиков в 1,94 раза превышали размер концевых отделов девочек ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$). Данные эпигастральной области значимо не различались ($p_{\text{Mann-Whitney}} > 0,05$). Следует отметить, что у девочек также наблюдались топографические различия в диаметре концевых отделов ($p_{\text{Kruskal-WallisANOVA}} < 0,01$), за исключением показателей размеров альвеол кожи волосистой части головы и живота, где достоверных различий не отмечалось ($p_{\text{Kruskal-WallisANOVA}} > 0,01$).

Было проведено сравнение ширины концевых отделов сальных желез группы людей первого и второго зрелого периодов (мужчин и женщин).

Установлено, что в различных топографических областях кожи мужчин имелись достоверные различия в размере крупных концевых отделов ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$). При сравнении диаметра крупных концевых отделов кожи волосистой части головы (277,85 мкм (95% ДИ 274,80-279,56)) с остальными топографическими регионами было установлено, что в коже эпигастральной области и спины происходило достоверное увеличение этого показателя ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$). При сравнении данных головы с данными груди ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,56$) и бедра ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,33$) достоверных региональных различий не выявлено.

У женщин выявлено, что в коже головы и спины происходило незначительное снижение диаметра альвеол (по сравнению с кожей мужчин) на 4,53% и 7,92% соответственно. В то же время, статистически значимых различий между этими регионами в размере концевых отделов не отмечалось ($p_{\text{Mann-Whitney}} > 0,05$).

Ширина альвеол среднего диаметра в коже мужчин в волосистой части головы составляла 212,60 мкм (95% ДИ 210,71-214,50), что в 1,08-1,16 раза выше ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$), чем в коже живота, спины и внутренней поверхности бедра. Различия между шириной концевых отделов сальных желез головы и груди обнаружены не были ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,38$).

Результаты, полученные при анализе данных кожи женщин, свидетельствуют о достоверном снижении размеров концевых отделов в коже груди (в 1,47 раза, $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$) и бедра (в 1,20 раза, $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$). При сравнении данных, полученных в коже эпигастральной области, с аналогичными показателями мужчин установлен достоверно больший размер ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$) альвеол среднего диаметра (203,58 мкм, против 183,68 мкм).

Диаметр малых секреторных отделов достигал максимального значения в коже головы мужчин и составлял 137,98 мкм (95% ДИ 137,15-138,81), что в 1,02 -1,06 раза выше, чем в коже груди и спины ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$) и в 1,16 раза – в коже бедра ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$). Незначительная разница в диаметре альвеол отмечена между данными головы и живота ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,88$).

При сравнении данных концевых отделов сальных желез мужчин и женщин пожилого и старческого возраста было установлено, что в этом возрасте в большинстве представленных случаев отсутствовали крупные концевые отделы. Особо стоит отметить, что в коже живота как мужчин, так и женщин сальные железы не выявлялись.

Был определен диаметр крупных альвеол сальных желез. Крупные концевые отделы, диаметр которых составлял 264,69 мкм (95% ДИ: 262,37 – 267,00), присутствовали только в коже мужчин.

При сравнении диаметра средних концевых отделов кожи волосистой части головы

мужчин (172,21 мкм (95% ДИ: 170,37 – 174,06)) с остальными топографическими регионами было установлено, что в коже спины и внутренней поверхности бедра ширина альвеол была достоверно больше ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$) в 1,11 и 1,10 раза соответственно. При этом между данными головы и груди ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,43$) достоверных региональных различий не наблюдалось.

У женщин в коже спины и бедра диаметр средних альвеол по сравнению с кожей мужчин был несколько снижен (в 1,13-1,14 раза, $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$). В то же время, при сравнении данных волосистой части головы мужчин и женщин отмечалась обратная картина: диаметр концевых отделов среднего диаметра в коже женщин был в 1,23 раза больше ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$), чем у мужчин. В области груди статистически значимых межполовых различий между этими показателями не отмечалось ($p_{\text{Mann-Whitney}} > 0,01$).

Диаметр малых секреторных отделов достигал максимального и одинакового значения в коже груди и спины мужчин, что в 1,06 раза больше, по сравнению с кожей головы ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,001$) и в 1,24 раза – с кожей бедра ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,001$).

Оценка результатов изучения кожи женщин пожилого и старческого возраста показала, что в коже груди отмечались достоверно меньшие размеры мелких альвеол ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,001$) по сравнению с кожей мужчин такого же возраста. В коже внутренней поверхности бедра женщин показатель диаметра концевых отделов сальных желез был в 1,18 раза ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$) больше, чем у мужчин. В области головы и спины достоверных половых различий не отмечалось ($p_{\text{Mann-Whitney}} > 0,05$). При этом статистически достоверных различий в диаметре мелких альвеол различных топографических регионов не отмечалось ($p_{\text{Mann-Whitney}} > 0,001$).

Таким образом, отмечалась определенная последовательность изменения диаметра крупных, средних и малых концевых отделов: чем меньше были крупные и средние концевые отделы, тем шире были средние и мелкие отделы соответственно, что, вероятно, связано с взаимным переходом одного типа альвеол в другой.

Отдельно стоит остановиться на таком показателе, как процентное отношение дифференцированных клеток в концевых отделах сальных желез.

Статистический анализ показал, что процентное содержание активно секретирующих (зрелых) клеток концевых отделов сальных желез различных топографических участков у новорожденных и детей до года различалось. Показатель в коже волосистой части головы мальчиков был на 4,96% меньше, чем в коже груди. При сравнении процента дифференцированных клеток живота и головы статистически значимых различий не установлено ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,787$).

В коже волосистой части головы девочек такого же возраста процент секреторных клеток был на 1,92% больше, чем в коже груди и на 3,13% - в коже живота. Следует обратить внимание на статистически достоверное ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$) по сравнению с кожей мальчиков, увеличение доли дифференцированных себоцитов у девочек в 1,07 раза в коже живота и 1,03 раза в коже груди. В коже груди достоверных межполовых различий не наблюдалось ($p_{\text{Mann-Whitney}} > 0,05$).

Результаты исследований показали, что процентное содержание активно секретирующих (зрелых) клеток концевых отделов сальных желез у мужчин в коже головы составляло 84,70% (95% ДИ 84,57-84,83), что на 1,11,74% больше, чем в коже живота, спины, бедра и на 1,03% меньше, чем в коже груди.

В коже волосистой части головы женщин зрелого возраста процентное содержание секреторных клеток составляло 82,12% (95% ДИ: 81,65 – 82,58), что достоверно превышало аналогичный показатель в коже бедра (в 1,06, $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$), а по сравнению с кожей груди и живота было меньше на 1,96% и 3,04% соответственно.

Следует обратить внимание на статистически достоверные ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$) межполовые различия в процентном содержании зрелых клеток. Так, в коже головы, груди, спины и бедра мужчин этот показатель был выше, чем у женщин, а в коже живота, напротив, выше был процент в женской коже.

Процент активно секретирующих клеток концевых отделов сальных желез у мужчин в

коже головы составлял 83,31% (95% ДИ 83,05-83,57), что было на 0,62% больше, чем в коже внутренней поверхности бедра. Между остальными регионами кожи достоверных различий не отмечалось ($p_{\text{Mann-Whitney}} > 0,05$).

При изучении процентного содержания дифференцированных клеток сальных желез в коже женщин этого же возраста можно было отметить достоверные различия между данными волосистой части головы и всеми остальными областями ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$), за исключением кожи спины, где разница не была статистически значимой ($p_{\text{Mann-Whitney}} > 0,05$). Так, в коже груди и бедра этот показатель на 1,13% (грудь) и 0,9% (живот) превышал аналогичный показатель кожи головы.

Следует обратить внимание на некоторые межполовые различия в процентном содержании зрелых клеток кожи груди, спины и бедра, где процент дифференцированных себоцитов у мужчин был выше по сравнению с кожей женщин пожилого и старческого возраста.

Сравнение данных процентного соотношения дифференцированных себоцитов сальных желез у лиц трех возрастных групп показало, что у мужчин в зрелом периоде, по сравнению с 1 и 2 периодом, происходило достоверное увеличение процента этих клеток. Однако в пожилом и старческом возрасте данный показатель снова уменьшался. У женщин отмечалась иная картина возрастных изменений соотношения зрелых клеток: так, в новорожденном и детском возрастах отмечалось максимальное содержание секреторных себоцитов, в зрелом возрасте этот показатель достоверно снижался и достигал своего минимума в пожилом и старческом периоде.

При изучении адипоцитов гиподермы кожи новорожденных и детей до года было установлено, что средний диаметр клеток у мальчиков в коже груди, живота и головы достоверно различался ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$). Так, в коже волосистой части головы отмечался максимальный размер адипоцитов гиподермы, тогда как в коже груди и живота наблюдалось уменьшение диаметра жировых клеток в 1,07 и 1,15 раза соответственно (рис. 3).

Как видно из рисунка, у девочек отмечались другие топографические особенности

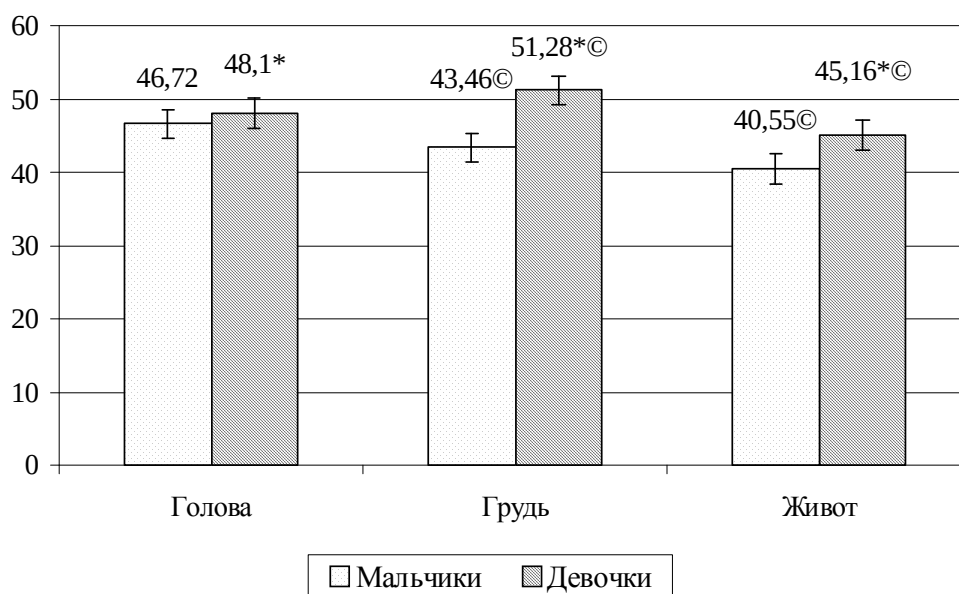


Рис. 3. Диаметр адипоцитов гиподермы кожи новорожденных и детей до года (мкм):

© - достоверное отличие от данных кожи волосистой части головы,

* - от данных в коже мальчиков (при $p < 0,05$).

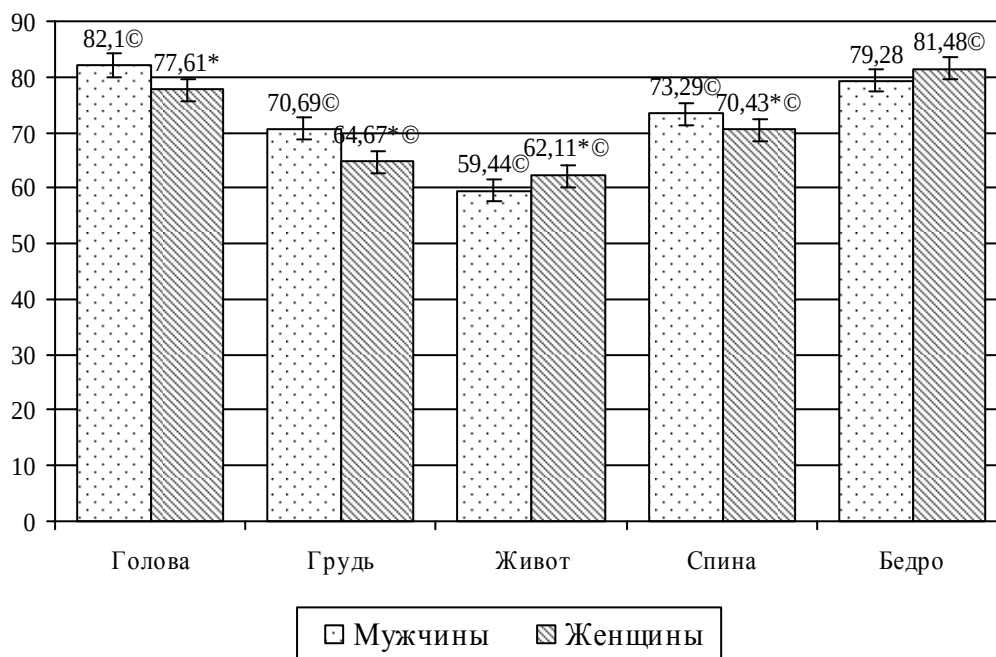


Рис. 4. Диаметр адипоцитов гиподермы кожи людей зрелого возраста (мкм): © - достоверное отличие от данных кожи волосистой части головы, * - от данных в коже мужчин (при $p < 0,05$).

в размере адипоцитов, составляющих гиподерму. Так, в отличие от мальчиков этого же возраста, максимальный диаметр жировых клеток девочек был выявлен в коже груди, что в 1,07 и 1,14 раза больше, чем в коже головы и живота. При этом диаметр клеток в коже девочек всех топографических областей достоверно превышал этот показатель кожи мальчиков ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$).

Изучение количественной половой и топографической динамики показателей кожи людей зрелого возраста показало, что у мужчин наиболее значительным оказался диаметр адипоцитов волосистой части головы. В остальных регионах этот показатель был достоверно ниже ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$), но наиболее значимое снижение выявлено в коже живота (в 1,38 раза) и груди (в 1,16 раза) (рис. 4). При этом в коже женщин зрелого возраста сохранялась такая же, как и у мужчин, региональная закономерность в размере жировых клеток. Диаметр адипоцитов в женской коже го-

ловы составлял 77,61 мкм (95% ДИ: 77,35 – 77,87), что в 1,2 раза больше, чем в коже груди, в 1,24 раза – чем в коже живота и в 1,10 раза – коже спины ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$), тогда как между показателями кожи головы и бедра женщин зрелого возраста не было выявлено достоверных различий ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,09$).

Межполовые сравнения диаметров адипоцитов гиподермы кожи людей зрелого возраста выявили достоверную ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$) разницу между показателями кожи головы, груди, живота и спины. В то же время, между данными внутренней поверхности бедра не отмечено достоверных различий. Необходимо отметить, что в коже головы, груди, спины и бедра половые различия заключались в преобладании среднего диаметра клеток мужчин над аналогичным показателем у женщин.

Анализ результатов данных диаметра адипоцитов подкожно-жировой клетчатки людей пожилого и старческого возраста представлен на рисунке 5.

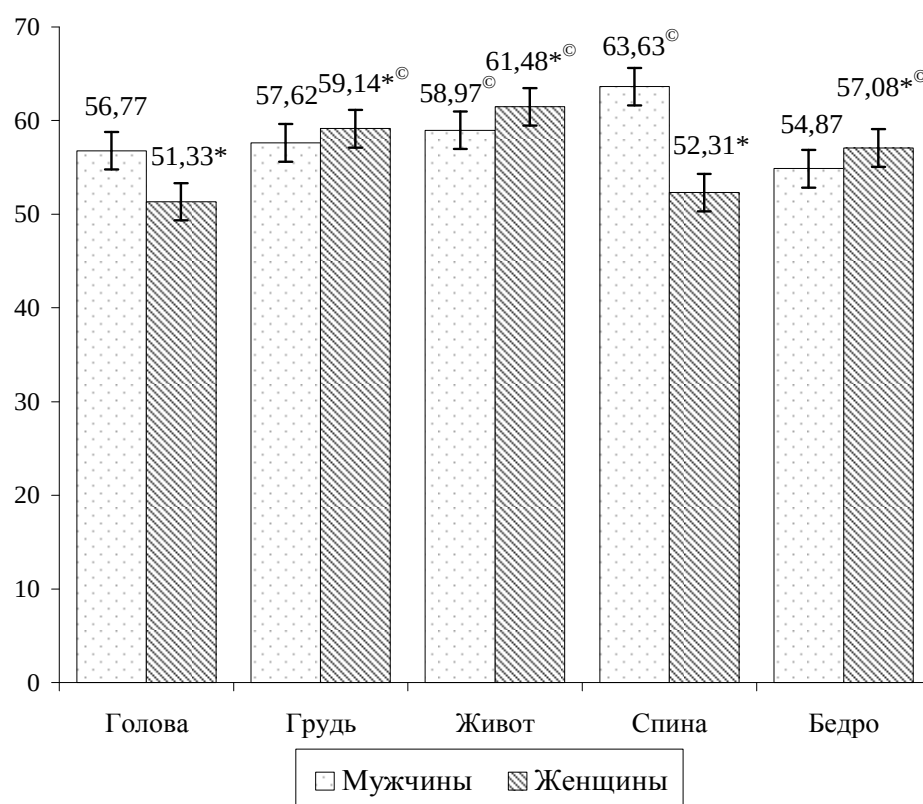


Рис. 5. Диаметр адипоцитов гиподермы кожи людей пожилого и старческого возраста (мкм):

© - достоверное отличие от данных кожи волосистой части головы,

* - от данных в коже мужчин (при $p < 0,05$).

Как видно из рисунка, у мужчин этого возраста отмечались достоверные различия между показателями размера жировых клеток гиподермы волосистой части головы с другими исследуемыми топографическими регионами ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$). Так, в коже груди, живота и спины размер клеток был больше, при этом максимального диаметра адипоциты достигали в области спины (63,63 мкм (95% ДИ: 63,14 - 64,11)). Уменьшение размера клеток на 3,34% по сравнению с волосистой частью головы было отмечено в коже бедра.

Определение диаметра жировых клеток у женщин показало, что в коже волосистой части головы адипоциты имели наименьший размер, что достоверно меньше, чем в коже груди, живота и бедра ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$). Различия между показателями кожи головы и спины обнаружены не были ($p_{\text{Mann-Whitney}} > 0,05$).

Морфометрические данные, полученные при изучении диаметра адипоцитов, которые расположены в дерме (дермальные адипоциты), показали, что эти клетки имели свои возрастные, половые и топографические особенности. Так, у новорожденных мальчиков и детей до года максимальный диаметр адипоцитов отмечался в коже волосистой части головы, что в 1,14 раза больше, чем в коже груди ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$). В коже живота этот показатель также был ниже, чем в коже головы, но это отличие было недостоверным ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,975$).

Показатели размера дермальных адипоцитов кожи девочек отличались половой и топографической вариабельностью. Так, в коже головы и груди диаметр клеток дермы был соответственно в 1,06 и 1,33 раза больше по сравнению с кожей мальчиков, тогда как в коже живота этот показатель был в 1,12 раза меньше ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$).

У мужчин сравнение размера клеток волосистой части головы с данными груди и живота выявило достоверные региональные различия ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$), тогда как между показателями головы, спины и бедра значимых различий не отмечено ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,33$). В то же время, у женщин этого возраста диаметр дермальных адипоцитов в коже головы, груди и спины был достоверно ниже, чем в коже мужчин - в 1,22 и 1,10 раза соответствен-

но. В эпигастральной области и внутренней поверхности бедра половые различия в диаметре клеток дермы не имели значимых различий ($p_{\text{Mann-Whitney}} > 0,05$). У женщин топографические различия отмечались только между показателями волосистой части головы и данными спины и бедра ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$).

Выявлены также достоверные региональные различия в размере адипоцитов дермы в коже мужчин пожилого и старческого возраста ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$). Сравнение данных груди, живота, спины и бедра с кожей волосистой части головы показало, что в первых трех случаях диаметр адипоцитов превышал аналогичный показатель кожи головы ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$), в то же время, в коже бедра размер клеток был, наоборот, достоверно меньше (в 1,04 раза, $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$).

Изучение показателей диаметра дермальных адипоцитов кожи женщин пожилого и старческого возраста выявило ряд половых и региональных особенностей. Минимальный диаметр клеток отмечен в коже волосистой части головы, который в 1,31 и 1,48 раза был меньше по отношению к коже груди и живота и в 1,23 и 1,28 раза по сравнению с кожей межлопаточной области спины и внутренней поверхности бедра ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$). Анализ межполовых различий показал, что данные у мужчин и женщин отличались вариабельностью. Так, в коже волосистой части головы и межлопаточной области спины диаметр дермальных жировых клеток был достоверно выше такового у женщин ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$), а в коже груди, эпигастральной области и внутренней поверхности бедра размер клеток был больше в женской коже ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$).

Заключение

Таким образом, сальные железы являются важными липидсинтезирующими и липиднакапливающими структурами органного уровня, относящимися к общему покрову. В связи с этим они органично встроены в эту систему и тесно взаимодействуют с эпидермисом, волосяным фолликулом и потовыми железами. В коже человека выделяются 3 группы сальных желез: первого, второго и третьего поряд-

ков в зависимости от степени ветвления выводных протоков и концевых секреторных отделов. Топография сальных желез различного типа зависела от региона кожного покрова: крупные железы первого порядка преимущественно локализовались в коже волосистой части головы, а малые железы третьего порядка располагались в области груди и спины, где встречается большое количество пушковых волос. Количество сальных желез зависела от степени выраженности других липидсодержащих структур: эпидермальных липидов, подкожно-жировой клетчатки. В участках кожи с развитыми липидами рогового слоя и гиподермой отмечалось наименьшее число сальных желез. С увеличением числа волосяных фолликулов возрастало количество сальных желез на единицу удельной площади кожи.

Структурно-функциональные особенности строения сальных желез и адипоцитов у человека имеют определенные возрастные закономерности, которые совпадают с физиологическими периодами организма.

С возрастом как у мужчин, так и у женщин происходит достоверное увеличение диаметра адипоцитов гиподермы и дермы, тогда как в пожилом и старческом возрасте этот показатель снижается.

Литература

1. Беликова, И.С. Особенности распределения липидсодержащих и липидсинтезирующих структур кожи человека / И.С. Беликова, О.Д. Мяделец, В.Н. Грушин // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: Материалы 65-ой научной сессии сотрудников университета. - Витебск: ВГМУ. – 2010. - С. 457-459.
2. Мяделец, О.Д. Морфофункциональная дерматология / О.Д. Мяделец, В.П. Адаскевич. – М.: Медлит. - 2006. – 752 с.

*Поступила 18.04.2012 г.
Принята в печать 04.06.2012 г.*

© САМОХИНА А.В., ПИВЧЕНКО П.Г., 2012

ОСОБЕННОСТИ ГИСТОСТРУКТУРЫ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛОВ ЭКСТРАОРГАННЫХ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ЧЕЛОВЕКА

САМОХИНА А.В., ПИВЧЕНКО П.Г.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
кафедра нормальной анатомии*

Резюме. Цель исследования – изучить особенности гистоструктуры экстраорганных желчевыводящих путей у взрослого человека.

Гистологически и морфометрически исследовано 17 препаратов комплексов желчного пузыря и желчевыводящих протоков.

Установлена зависимость толщины стенки от уровня проведенного среза; выявлено наличие сфинктеров внепечёчных желчевыводящих путей в области перехода шейки желчного пузыря в пузырный проток, в дистальном отделе общего желчного протока и в месте его впадения в двенадцатиперстную кишку; показаны утолщения стенки протоков в области слияния правого и левого печёчных протоков и общего печёчного и пузырного протоков за счёт соединительной ткани.

Ключевые слова: желчные протоки, сфинктеры, гистологические структуры.

Abstract. The aim of this research was to study the main features of histological structure and morphometric characteristics of different parts of extrahepatic biliary ducts in human beings.

17 liver samples of gall – bladder and biliary ducts complexes were studied by means of histologic and morphometric methods.

As a result of this study the dependence of wall thickness on the cut level has been revealed; the presence of sphincters of extrahepatic biliary ducts in the initial parts of cystic duct as well as in the final part of common biliary duct and also in the confluence area of choledochus and duodenum has been detected; thickened duct wall in the region of the left and right hepatic ducts junction and in that of common hepatic and cystic ducts has been identified.

Частота патологии внепечёчных желчевыводящих путей высока [1]. Причины развития желчнокаменной болезни разнообразны. Способствуют развитию этой патологии в том числе аномалии и особенно-

сти строения внепечёчных желчных протоков [2, 3, 4, 5], затрудняющие желчеотделение, с последующим развитием воспалительных процессов со стороны экстраорганных желчных протоков [6].

Поэтому актуально получение новых данных об особенностях строения внепечёчных желчевыводящих путей у человека, так как они имеют важное практическое значение

Адрес для корреспонденции: 220116, Минск, пр-т Дзержинского, 83, Белорусский государственный медицинский университет, кафедра нормальной анатомии. Моб. тел.: +375 (33) 315-80-39 – Пивченко П.Г.

не только для хирургии, но и для правильной интерпретации результатов современных инструментальных методов диагностики (эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, ультразвуковое исследование).

Однако несмотря на то, что данная проблема изучается давно, в литературных источниках приводятся неоднозначные мнения об особенностях строения стенки, выраженности мышечной оболочки, наличии сфинктеров и их топографии во внепечёчных желчных протоках. По классическому описанию внепечёчные желчевыводящие протоки имеют однотипное строение: их стенка состоит из трёх нечётко разграниченных оболочек: слизистой, мышечной и адвентициальной [7, 8]. Однако некоторые авторы описывают только слизистую оболочку и соединительнотканый слой, который отличается богатством эластических волокон, располагающихся в двух направлениях – продольно и циркулярно, и лишь в небольшом количестве они наблюдали гладкомышечные клетки [9].

В связи с вышеизложенным цель настоящего исследования – изучить особенности гистоструктуры экстраорганных желчевыводящих путей у взрослого человека.

Методы

Гистологически изучено 17 препаратов (комплексы желчного пузыря и желчевыводящие протоки) лиц обоего пола в возрасте от 50 до 56 лет, не имевших по данным истории болезни и протоколам вскрытия заболеваний печени и желчевыводящих путей. Для достижения цели объектом исследования послужили различные участки внепечёчных желчевыводящих путей: область перехода из внутрипечёчных протоков в правый и левый печёчные протоки, слияния правого и левого печёчных протоков, пузырного и общего печёчного протоков, область впадения общего желчного протока в двенадцатиперстную кишку, а также место перехода желчного пузыря в пузырный проток.

Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, изготавливали серийные срезы изучаемых участков толщиной

5 мкм. Окраска срезов осуществлялась гематоксилином и эозином и по ван – Гизону (для идентификации соединительной и мышечной ткани).

Морфометрическое исследование осуществлялось с использованием аппаратно-программного комплекса «Bioskan AT+». Результаты исследования протоколировались с изготовлением микрофотографий.

Количественные параметры обработаны статистически с использованием статистических пакетов «Microsoft Excel 2003» и STATISTICA 6.0 for Windows. При этом использован метод описательной и параметрической статистики, так как распределение в исследуемой выборке нормальное. Методом описательной статистики рассчитывались среднее значение (M) и ошибка среднего (m).

Дополнительно проведён корреляционный анализ Спирмена, который позволяет установить коррелятивную зависимость толщины стенки внепечёчных желчных протоков от уровня проведённого среза. На основании опыта большинства авторов рекомендуется учитывать лишь те показатели, коэффициент корреляции которых регистрировал средние (от $|0,3|$ до $|0,7|$) или сильные (от $|0,7|$ до $|1,0|$) связи при достоверности различий (p) не более 0,05 [10].

Результаты

При исследовании установлено, что слизистая оболочка внепечёчных желчевыводящих протоков на всём их протяжении и желчного пузыря (рис. 1, а) выстлана однослойным цилиндрическим эпителием, высота которого возрастает по направлению к двенадцатиперстной кишке.

Эпителий располагается на собственной пластинке слизистой оболочки, которая представлена рыхлой соединительной тканью (рис. 1, в).

В области шейки желчного пузыря и в месте её перехода в пузырный проток слизистая оболочка образует многочисленные складки (рис. 1, б), так как в этой области хорошо выражена подслизистая основа, представленная рыхлой соединительной тканью. В собственной пластинке слизистой оболочки рас-

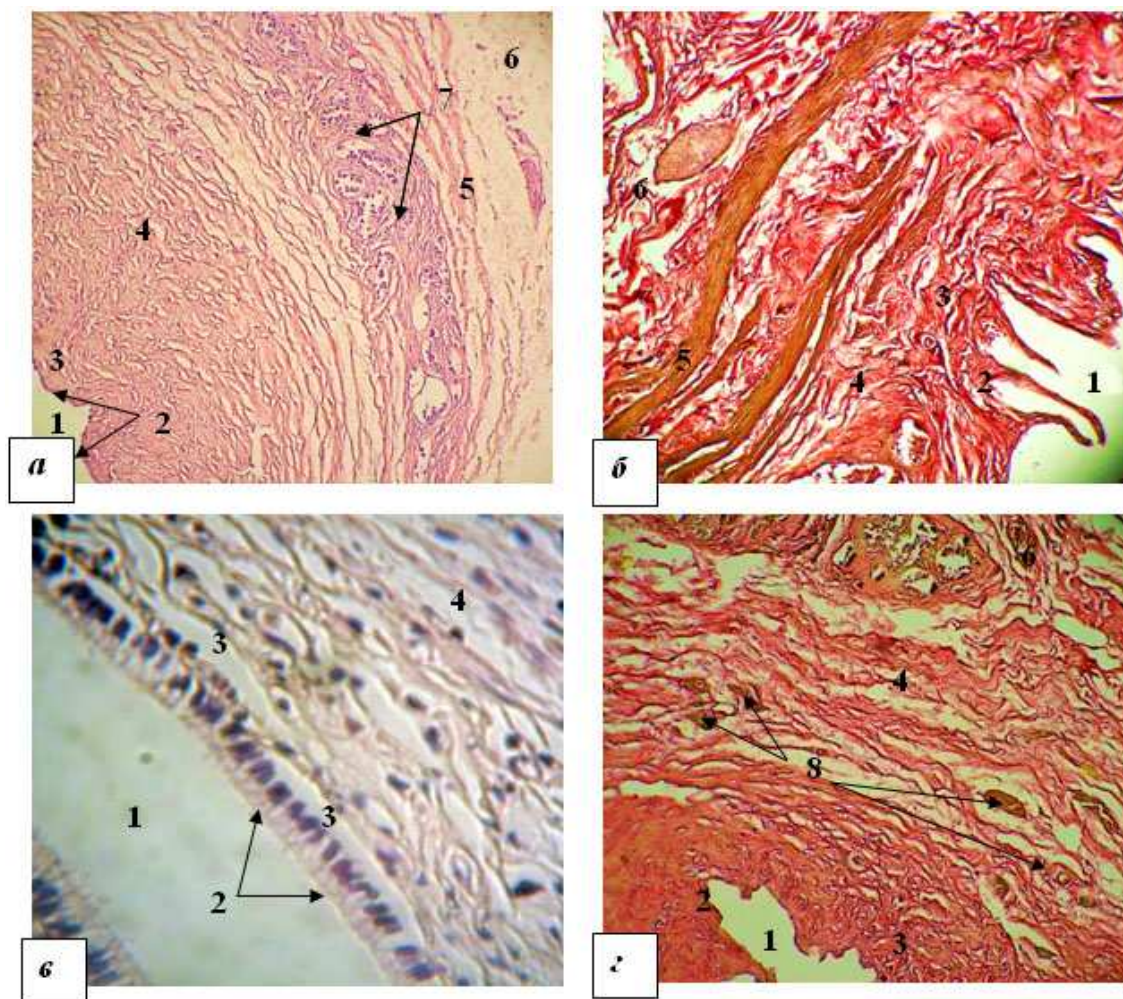


Рис. 1. Общее строение стенки внепечёночных желчевыводящих путей взрослого человека.

Микропрепарат. Увеличение $\times 40$ (а, б), $\times 400$ (в) – окраска гематоксилином и эозином; г – увеличение $\times 100$, окраска по ван – Гизону: 1 – просвет общего желчного протока; 2 – эпителий; 3 – собственная пластинка слизистой оболочки; 4 – подслизистая основа; 5 – гладкомышечные пучки; 6 – адвентициальная оболочка; 7 – альвеолярно - трубчатые железы в стенке общего желчного протока; 8 – кровеносные сосуды.

полагаются простые трубчатые железы, выстланные высоким цилиндрическим эпителием (рис. 1, а), а также кровеносные сосуды (рис. 1, г).

Кнаружи от подслизистой основы расположена мышечная оболочка. Она представлена небольшими скоплениями гладкомышечных клеток веретенообразной формы с центрально расположенным продолговатым ядром (рис. 1, а, б). Эти скопления не образуют сплошного слоя, но ориентированы вокруг просвета протока циркулярно (рис. 1, а).

Адвентициальная, или наружная, оболочка всех отделов желчевыводящих путей хорошо выражена и представлена слоем соединительной ткани (рис. 1), волокна которой ориентированы циркулярно вокруг просвета протока.

Выраженный мышечный слой обнаруживается в стенке пузырного протока в его начальном отделе (рис. 2, а, б), в стенке каудального отдела общего желчного протока (рис. 2, в, г) и в месте впадения его в двенадцатиперстную кишку (рис. 3).

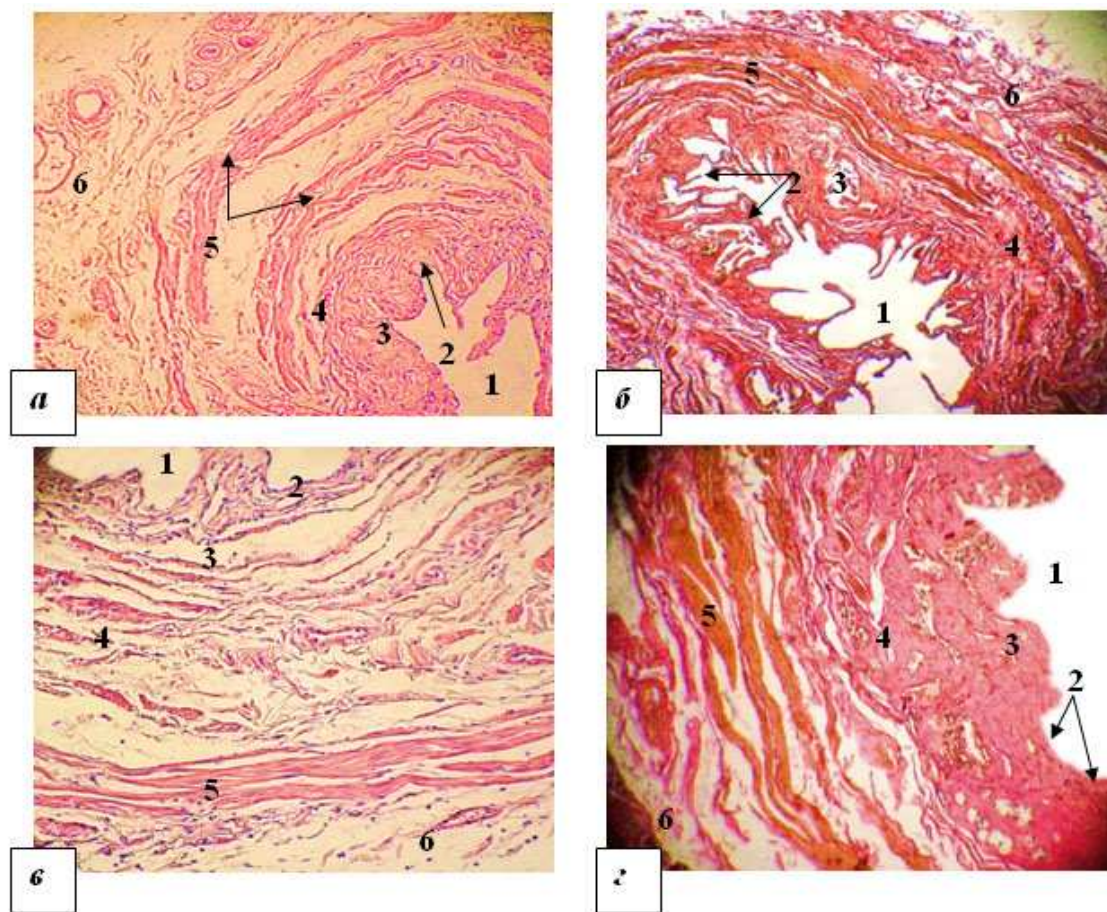


Рис. 2. Сфинктеры внепечёночных желчевыводящих путей: а, б – в месте перехода шейки желчного пузыря в пузырный проток; в, г – конечный отдел общего желчного протока. Микропрепарат.

Увеличение $\times 100$; а, в – окраска гематоксилином и эозином; б, г – окраска по ван-Гизону;

1 – просвет протока; 2 – эпителий; 3 – собственная пластинка; 4 – подслизистая основа; 5 – гладкомышечные пучки; 6 – адвентициальная оболочка.

Направление пучков миоцитов этих областей главным образом циркулярное. Однако в каудальной части общего желчного протока в мышечной оболочке кроме циркулярного отмечается слабо выраженный слой продольных и косых гладкомышечных пучков (рис. 2, в, г). В области печёочно – поджелудочной ампулы внутренний слой циркулярных гладкомышечных клеток утолщается, а наружный слой продольно и косо расположенных гладкомышечных клеток, наоборот, истончается.

Наличие циркулярного мышечного слоя в области перехода желчного пузыря в пузырный проток (рис. 2, а, б) и в каудальной части

общего желчного протока (рис. 2, в, г) можно рассматривать как собственные сфинктеры протоков, а утолщение циркулярного слоя гладкомышечных клеток на вершине ампулы – как сфинктер ампулы (рис. 3). Эти сфинктеры регулируют поступление желчи в желчный пузырь и в двенадцатиперстную кишку.

При морфометрическом исследовании установлено, что толщина стенок экстраорганных желчевыводящих протоков на протяжении неодинакова.

Так, правый печёочный проток (ППП) в области выхода из печени имеет стенку толщиной $187,6 \pm 31,9$ мкм. Перед слиянием с левым печёочным протоком (ЛПП) стенка ППП

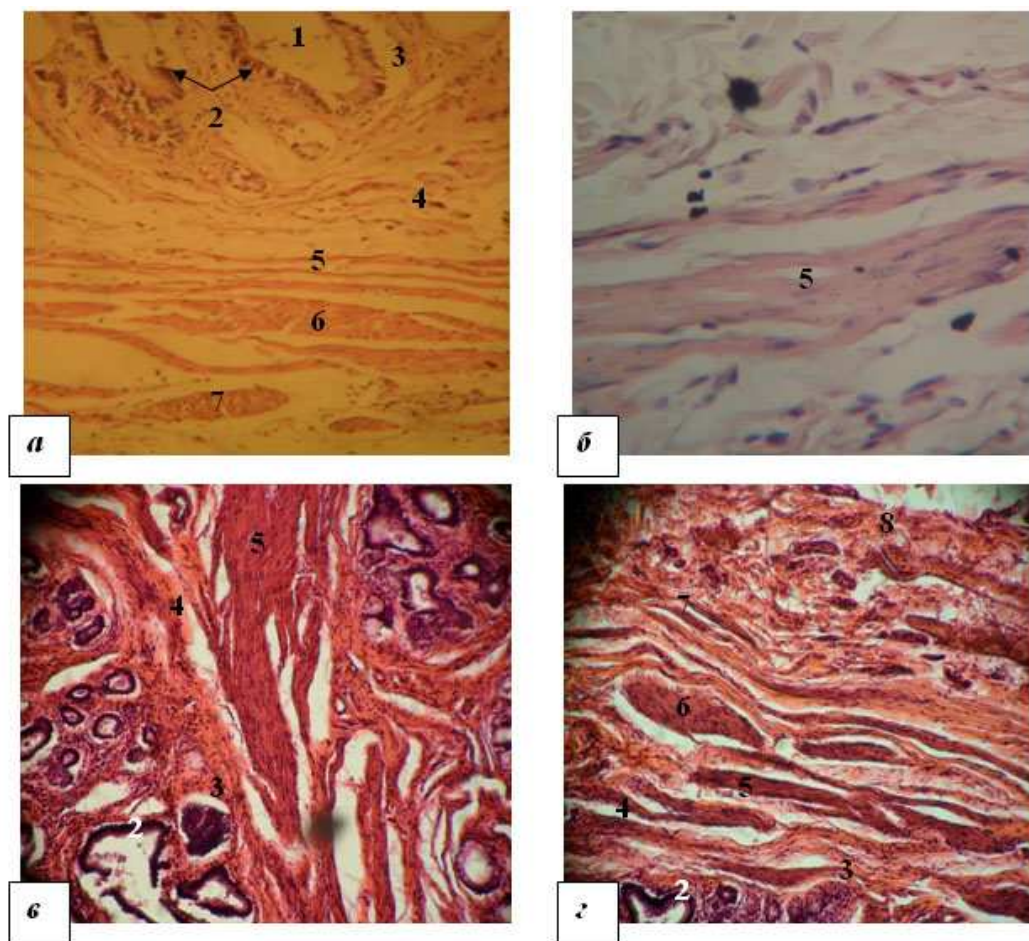


Рис. 3. Микроскопическое строение сфинктера печёчно – поджелудочной ампулы. Микропрепарат. Увеличение $\times 100$ (а, в), $\times 400$ (б, г) – окраска гематоксилином и эозином: 1 – просвет протока; 2 – эпителий; 3 – собственная пластинка; 4 – подслизистая основа; гладкомышечная оболочка: 5 – циркулярный слой, 6 – косой слой и 7 – продольный слой; 8 – адвентициальная оболочка.

незначительно утолщается – до $193,4 \pm 29,0$ мкм. Стенка ЛПП тоньше, чем стенка ППП, на всём протяжении. Её толщина колеблется от $154,5 \pm 32,1$ мкм в начальном до $174,2 \pm 29,2$ мкм в конечном отделах ЛПП. В месте слияния ППП и ЛПП стенка протока имеет толщину $360,0 \pm 60,6$ мкм.

Стенка общего печёчного протока (ОПП) в начальном отрезке имеет толщину $246,4 \pm 27,4$ мкм, перед слиянием с пузырьным протоком (ПП) она утолщается до $279,5 \pm 39,8$ мкм главным образом за счёт соединительной ткани. В области перехода шейки желчного пузыря в ПП толщина стенки равна $449,7 \pm 75,0$ мкм.

Каудальнее этого утолщения стенка ПП тоньше и равна $244,1 \pm 57,7$ мкм и перед слиянием с ОПП составляет $246,6 \pm 27,8$ мкм. В месте слияния ОПП и ПП стенка утолщается до $405,4 \pm 45,0$ мкм.

Стенка общего желчного протока (ОЖП) в начальном его отделе составила $311,4 \pm 40,3$ мкм, по направлению к двенадцатиперстной кишке она становится несколько толще и достигает $388,4 \pm 35,5$ мкм; в интрамуральном отделе стенка ОЖП увеличивается почти в 2 раза и равна $759,6 \pm 78,4$ мкм.

При проведении корреляционного анализа Спирмена коэффициент корреляции толщины стенки протока и уровня проведённого

среза (начальный отдел ОПП, конечный отдел ОПП, начальный отдел ОЖП, конечный отдел ОЖП) составил $r=0,8$; $p<0,0001$ (сильная положительная связь). По направлению от начального отдела ОПП к конечному отделу ОЖП стенка протока утолщается.

тых желез, расположенных в подслизистой основе. Слизь, которую продуцируют эти железы, обеспечивает защиту стенки протока от повреждающего воздействия концентрированной желчи и облегчают её дренаж в двенадцатиперстную кишку.

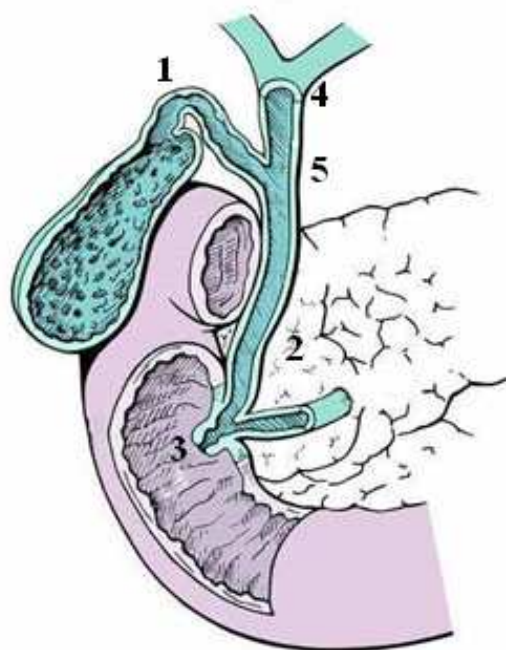


Схема расположения утолщений стенки внепечёночных желчевыводящих путей: за счёт гладкомышечного компонента (1, 2, 3); за счёт соединительнотканного компонента (4, 5).

Обсуждение

Внепечёночные желчевыводящие пути выстланы слизистой оболочкой, представленной однослойным цилиндрическим эпителием. Хорошо выраженная собственная пластинка слизистой оболочки и подслизистая основа, состоящая из рыхлой соединительной ткани, богато васкуляризована. Она способствует формированию складок слизистой оболочки желчного пузыря, которые обеспечивают выполнение функции желчного пузыря по всасыванию воды и концентрации желчи. Слизистая оболочка нижнего отдела общего желчного протока отличается наличием высокого столбчатого эпителия и большого количества альвеолярно - трубча-

Мышечная оболочка представлена гладкомышечными клетками, которые не образуют сплошной слой на всём протяжении желчевыводящих путей. Но в месте перехода желчного пузыря в пузырный проток, в конечном отделе общего желчного протока и в области печёочно – поджелудочной ампулы гладкомышечные пучки образуют сплошной, хорошо развитый циркулярный слой.

Можно предположить, что описанные гладкомышечные структуры способствуют нормальному оттоку желчи и их можно рассматривать как сфинктеры внепечёночных желчных протоков.

Изменения толщины стенки внепечёночных желчевыводящих путей в местах слияния различных их отделов можно объяснить

тем, что при слиянии правого и левого печёночных протоков ток желчи из разных долей печени, сливаясь, увеличивается по объёму, направляется в один общий печёночный проток и оказывает при этом повышенное давление на стенку протока в области слияния, в результате чего она локально компенсаторно гипертрофируется за счёт соединительнотканых элементов. То же явление наблюдается и при слиянии общего печёночного протока с пузырным протоком. Здесь стенка протока подвержена большему давлению желчи, протекающей из печени и желчного пузыря. Поэтому утолщение стенки в области слияний следует рассматривать как фактор, который предупреждает повреждающее действие на стенку протоков повышенного давления дистальнее этих утолщений от резко возрастающего объёма желчи. В местах перехода шейки желчного пузыря в пузырный проток и общего желчного протока в двенадцатиперстную кишку стенка утолщается преимущественно за счёт мышечного слоя, который выполняет регулирующую функцию поступления желчи при разных фазах пищеварения.

Заключение

Таким образом, выполненное исследование позволило установить зависимость толщины стенки от уровня проведённого среза: по направлению от начального отдела общего печёночного протока к конечному отделу общего желчного протока стенка утолщается. Выявлено наличие сфинктеров внепечёночных желчевыводящих путей в области перехода шейки желчного пузыря в пузырный проток, в дистальном отделе общего желчного протока и в месте его впадения в двенадцатиперстную кишку. Описанные сфинктеры функционально выполняют регу-

ляцию тока желчи. Показаны утолщения стенки протоков в области слияния правого и левого печёночных протоков и общего печёночного и пузырного протоков за счёт соединительной ткани, что следует рассматривать как компенсаторный фактор для стенки на повышенный объём протекающей желчи в этих областях.

Литература

1. Бурков, С.Г. Факторы риска развития ЖКБ, статистические данные / С. Г. Бурков, А. Л. Гребенев // Клини. мед. – 1994. – № 3. – С. 59–62.
2. Вахрушев, Я.М. О патогенезе желчного камнеобразования и его профилактике при заболеваниях желчевыводительных путей / Я.М. Вахрушев, Н.А. Хохлачева // Терапевт. арх. – 1999. – Т. 71, № 2. – С. 44–48.
3. Дегтярева, А.В. Атрезия внепечёночных желчных протоков / А.В. Дегтярева // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – № 6. – С. 8–15.
4. Дедерер, Ю.М. Новый этап в изучении патогенеза холелитиаза / Ю.М. Дедерер // Клини. мед. – 1989. – № 7. – С. 24–30.
5. Запруднов, А. М. Заболевания билиарного тракта у детей: аномалии развития, дисфункциональные расстройства / А. М. Запруднов // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2005. – № 5. – С. 37–42.
6. Иванченкова, Р. А. Некоторые аспекты желчеобразования / Р. А. Иванченкова // Клини. мед. – 1999. – № 7. – С. 18–22.
7. Avisse, C. Ampulla of Vater. Anatomic, embryologic, and surgical aspects // Surg. Clin. North. Am. - 2000. - Vol.80, №1. - P.201 - 212.
8. Burden, V.G. Observations on the histologic and pathologic anatomy of the hepatic, cystic and common bile ducts / V.G. Burden // Annals of Surgery. – 1925. – Vol. 82. –P.584–597.
9. Новый взгляд на структуру запирающего механизма терминального отдела общего желчного протока / Б.С. Брискин [и др.] // Анналы хирург. гепатологии. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 63–71.
10. Петри, М. А. Наглядная медицинская статистика : пер. с англ. / М. А. Петри, К. Сэбин ; под ред. В. П. Леонова. – М. : ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 165 с.

Поступила 17.05.2012 г.

Принята в печать 04.06.2012 г.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ПРОСТАТЫ ЧЕЛОВЕКА В ПРЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА

КРАСНОБАЕВ В.А.

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

Резюме. Цель работы – выявление особенностей строения и расположения мышечной ткани, формирования долей простаты и их тканевых компонентов у плодов человека 20-40 недель.

Материалом для исследования послужили 19 простат плодов человека 20-40 недель.

На 20-й неделе эмбриогенеза зачатки эпителия и миоциты не имеют визуальной определяемой связи друг с другом. К 24-26 неделе единичные миоциты окружают скопления эпителия, к 35-й неделе пучки миоцитов окружают сформированные железы, образуя мышечно-железистые комплексы.

Таким образом, простата плодов 40 недель представляет собой орган, имеющий железы трубчатого строения с развивающимися альвеолами.

Ключевые слова: мышечная ткань, простата, плоды человека.

Abstract. The aim of this work was to study the special features of the structural organization of muscular tissue, the formation of the prostate lobes and their tissue components in 20-40-week human fetuses on appropriate histologic specimens by means of light microscope.

19 prostates of 20-40-week human fetuses served as a material for the investigation.

As a result of this research it has been determined that 20-week epithelium germs and myocytes do not have any visually determined connection with each other. By the 24th-26th week single myocytes surround epithelium clusters, by the 35th week the bundles of myocytes surround the formed glands, making up muscular-glandular complexes.

Thus, the prostate of 40-week fetuses represents the organ which has tubular glands with developing alveoli.

Распространенность патологии простаты вызывает интерес многих исследователей к вопросам строения и развития данного органа [1-7, 9-12]. Многие известные аспекты его эмбрионального развития носят противоречивый характер. Установлено, что раз-

личные зоны простаты в разной степени подвержены определённым патологическим процессам [1]. Это обусловлено гетерогенностью их строения, различными источниками эмбрионального развития, наличием рецепторов к разным половым гормонам. В литературе вплоть до последнего времени существуют разногласия по вопросу о долевого строения простаты [2]. Однако возникшие противоречия между клинической (зональное строение) и анатомической классификацией (деление на

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра анатомии человека. Тел. раб.: 8 (0212) 24-81-62, E-mail: krasnobayev@bk.ru – Краснобаев В.А.

дольки) строения простаты в постнатальном периоде онтогенеза были устранены рекомендациями Федеративного комитета по анатомической терминологии (FCAT) в 2000 г. [3]. По вопросу деления на доли органа плодов существует несколько точек зрения, компромисс между которыми важен для изучения эмбриогенеза простаты. D.S. Lowsley [4,5] идентифицировал семь долек в органе плодов, в отличие от J.E. McNeal [6] и L.M. Franks [7], которым это не удалось: две латеральные, среднюю, субцервикальную, переднюю, субтригональную и заднюю доли. По данным Y.Hiraoka и M.Akimoto простата плодов может быть разделена на две зоны: внутреннюю и наружную. Во внутренней зоне выделены латеральная, субцервикальная, передняя доля и слизистые железы. Наружная зона разделена на среднюю и заднюю доли [2]. Цель работы – выявление особенностей строения и расположения мышечной ткани, формирования долек простаты и их тканевых компонентов у плодов человека 20-40 недель.

Методы

Материалом для исследования послужили 19 простат плодов человека от 20 до 40 недель, не имевших патологии органов таза и мочеполового аппарата. Забор материала произведён в соответствии с законодательством Республики Беларусь. Материал фиксировали в 4% растворе формальдегида. Исследования выполнены на тотальных срезах органа. Использованы общегистологические окраски (гематоксилин-эозином и галлоцианином-пикрофуксином по van Gieson). Коллагеновые, ретикулярные волокна и мышечную ткань окрашивали азокармином по Heidenhain, эластические волокна – фукселином по Hart. Тканевые блоки для срезов подбирали методом случайного отбора на тотальных тканевых пластинах, вырезанных во фронтальной, сагиттальной и горизонтальной плоскостях из определённых отделов органа. Гистологические срезы для морфометрического исследования отбирали из каждого блока при резке на микро-томе. Номера срезов, подлежащих морфометрии, определяли по таблице случайных чисел.

Затем, в процессе серийной резки, откладывали отобранные срезы, согласно рекомендациям Г.Г. Автандилова [8].

Для морфометрического исследования использованы микроскоп Leica DM 2000, цифровая камера Leica D-LUX 3, программа Leica IM500. На срезах подсчитывали количество пересечений линий сетки, приходящихся на гладкие миоциты, поперечнополосатые мышечные волокна, соединительную ткань, эпителий и просветы желез. Измеряли толщину гладкомышечных пучков первого, второго рядков и их слоёв, интервалы между пучками, оценивали их ориентировку (строгая, предпочтительная и случайная) путём замера углов между объектами и направляющей линией, в соответствии с рекомендациями Г.Г. Автандилова [8]. Все морфометрические измерения выполняли при суммарном увеличении микроскопа $\times 480$. Статистическая обработка результатов морфометрического исследования проведена с использованием программ «Microsoft Excel – 2003» и «Statistica 6,0 for Windows».

Результаты

В пренатальном периоде у плодов 20-40 недель простата представляет собой оформленный самостоятельный орган, имеющий хорошо развитую соединительнотканную капсулу и начинающий приобретать шаровидную форму. Средние размеры органа в данном периоде составляют $5,38 \pm 0,24 \times 5,31 \pm 0,29 \times 4,36 \pm 0,13$ мм. Капсула железы содержит значительное количество эластических и коллагеновых волокон, между которыми расположены фибробласты.

Гладкомышечные пучки у плодов 20 недель имеют толщину $3,80 \pm 0,15$ мкм. Интервал между пучками миоцитов составляет $3,72 \pm 0,17$ мкм. Ориентировка пучков миоцитов является предпочтительной (дисперсия углов отклонений пучков миоцитов по отношению к одной направляющей линии составила 237). Спереди к железе прилежат пучки поперечнополосатых мышечных волокон, ориентированные преимущественно продольно к оси уретры. Кпереди от этого мышечно-

го слоя в соединительной ткани расположены кровеносные сосуды. На срезах в строуме всех участках органа присутствует значительное количество коллагеновых волокон. Сзади и латерально к простате прилежит рыхлая волокнистая соединительная ткань. Кровеносное русло органа в этот период представлено венами и единичными артериями, расположенными по периферии органа и переполненными форменными элементами крови. Ткани простаты данного периода развития представлены железистой эпителиальной паренхимой и мышечно-фиброзной стромой.

Пучки миоцитов у 23-недельных плодов имеют толщину $5,31 \pm 0,22$ мкм. Интервал между пучками миоцитов составляет $4,39 \pm 0,20$ мкм. Ориентировка пучков миоцитов является предпочтительной (дисперсия углов отклонений пучков миоцитов по отношению к одной направляющей линии составила 377). Железистый эпителий присутствует в виде образований без визуально определяемого просвета, а именно эпителиальных тяжей длиной от 120 до 610 мкм и толщиной от 40 до 60 мкм, эпителиальных почек овальной или округлой фор-

мы со средним диаметром 47,3 мкм. Количество эпителиальных тяжей в пределах органа варьирует от 9 до 16. Встречаются железистые трубочки, приобретающие визуально определяемый просвет и пучки гладких миоцитов вокруг, которые их пока полностью не окружают и тесно к ним не прилежат. У плодов 26 недель пучки миоцитов имеют толщину $6,50 \pm 0,26$ мкм (рис. 1). Интервал между пучками миоцитов составляет $3,74 \pm 0,21$ мкм. Ориентировка пучков миоцитов является случайной (дисперсия углов отклонений пучков миоцитов по отношению к одной направляющей линии составила более 900). На горизонтальных срезах органа просвет уретры расположен примерно посередине. В задней стенке мочеиспускательного канала открываются отверстия семявыбрасывающих протоков. Простатическая маточка в данном периоде онтогенеза представляет собой полость в простате, имеющую шаровидную или трубчатую форму длиной 1-2 мм и открывающуюся на вершине семенного холмика в задней стенке уретры.

В 24-26 недель эмбриогенеза железистый эпителий выявляется в виде тяжей, трубочек,

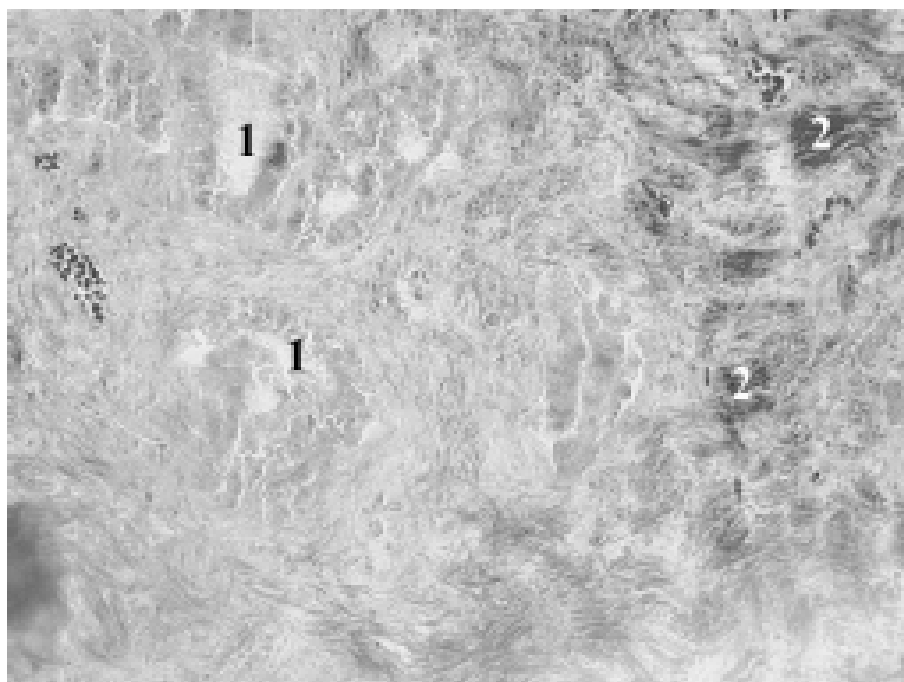


Рис. 1. Простата плода 26 недель. Простатические железы (1) и пучки миоцитов (2). Окраска: азокармином по Гейденгайну. Увеличение: $\times 200$.

формирующихся концевых отделов желез на периферии органа и, ближе к центру органа, выводных протоков. Гладкомышечные пучки у плодов 30 недель имеют толщину $6,72 \pm 0,28$ мкм. Интервал между пучками миоцитов составляет $4,75 \pm 0,22$ мкм. Ориентировка пучков миоцитов является случайной (дисперсия углов отклонений пучков миоцитов по отношению к одной направляющей линии составила более 900). Пучки миоцитов у плодов 33 недель имеют толщину $6,95 \pm 0,16$ мкм. Интервал между пучками миоцитов составляет $3,77 \pm 0,19$ мкм. Ориентировка пучков миоцитов является предпочтительной (дисперсия углов отклонений пучков миоцитов по отношению к одной направляющей линии составила 560).

К концу пренатального периода (в 36-40 недель) простата увеличивается в размерах: $14,67 \pm 1,45 \times 15,0 \pm 1,15 \times 11,33 \pm 0,88$ мм. Ближе к периферии имеются сформированные дольки и концевые отделы, имеющие просвет. Гладкие миоциты образуют пучки, окружающие концевые отделы желез.

Пучки миоцитов у плодов 36 недель имеют толщину $7,40 \pm 0,12$ мкм (рис. 2). Ин-

тервал между пучками миоцитов составляет $4,81 \pm 0,19$ мкм. Ориентировка пучков миоцитов является предпочтительной (дисперсия углов отклонений пучков миоцитов по отношению к одной направляющей линии составила 599). Железы приобретают альвеолярно-трубчатое строение. До сих пор имеются эпителиальные почки – материал для дальнейшего развития железистого аппарата. Под капсулой органа определяется хорошо развитый мышечный слой. Дифференцировка желез в данный период эмбриогенеза идет параллельно с преобразованием мезенхимы в мышечную ткань. Гладкомышечные пучки у плодов 40 недель имеют толщину $10,07 \pm 0,27$ мкм. Интервал между пучками миоцитов составляет $5,83 \pm 0,31$ мкм. Ориентировка пучков миоцитов является случайной (дисперсия углов отклонений пучков миоцитов по отношению к одной направляющей линии составила 516).

На протяжении всего периода наблюдения (20-40 недель) выявлялись мышечные волокна, распространяющиеся от верхушки к основанию органа. Эти волокна присутствуют в виде подковы, главным образом, в пере-



Рис. 2. Простата плода 36 недель. Пучки миоцитов (1). Окраска: азокармином по Гейденгайну. Увеличение: $\times 200$.

днем отделе простаты, и расположены как в ее наружном слое, образованном поперечно-полосатой мускулатурой, так и во внутреннем, гладкомышечном. В латеральных отделах простаты поперечнополосатые мышечные волокна обнаруживаются только у плодов старше 20 недель. В заднем проксимальном отделе простаты и вблизи уретры поперечнополосатая мышечная ткань не выявляется. В верхушке органа поперечнополосатая мускулатура полностью окружает мочеиспускательный канал, и её волокна расположены циркулярно.

На тотальных срезах простаты плодов 20-40 недель чётко различимы внутренняя и наружная зоны, выделенные Y. Hiraoka и M. Akimoto [2]. Формирующиеся концевые отделы желез наружной зоны неплотно окружены разнонаправленными пучками гладких миоцитов. Эпителиальные железистые тяжи внутренней зоны, не имеющие просвета (железистые почки), только в некоторых немногочисленных участках окружены единичными миоцитами. Имеющие просвет концевые отделы желез окружены пучками миоцитов, расположенными главным образом циркулярно и продольно. Во внутренней зоне определяются латеральные доли, которые соответствуют переходной зоне по J.E. McNeal [6] и переднемедиальной дольке по C. Wendel-Smith [3], которая является исключительным местом происхождения доброкачественной гиперплазии простаты. В этих дольках наблюдаются разветвления концевых отделов в виде железистых трубочек. Формирующиеся концевые отделы желез обращены кпереди и выстланы двухрядным призматическим эпителием. Выводные протоки желез дугообразно изогнуты и открываются на задней стенке уретры.

Субцервикальная доля определяется на срезах выше уровня семенного холмика в горизонтальной плоскости. Она расположена под шейкой мочевого пузыря и соответствует по классификации J.E. McNeal не находит [6]. Передняя доля, в отличие от таковой у взрослых мужчин, содержит в себе железы, открывающиеся в передней стенке уретры, и соответствует передней фиброзно-мышечной строме по C. Wendel-Smith [3]. Граница между передней и латеральной долями в плодном пе-

риоде не определяется. В наружной зоне присутствуют морфологические различия между средней и задней долями. Средняя доля окружает семявыбрасывающие протоки и соответствует верхнемедиальной доле по C. Wendel-Smith [3] и центральной зоне по J.E. McNeal [6]. Она содержит тонкие пучки гладкомышечной ткани, которые расположены циркулярно по отношению к оси уретры. Концевые отделы желез задней доли сравнительно крупные, и их ацинусы тесно сгруппированы в грозди. По периферии доли выявляются гладкие миоциты в виде пучков, а ближе к уретре – в виде отдельно лежащих клеток. Задняя доля находит свое соответствие с нижнезадней и нижнебоковой долями по C. Wendel-Smith [3] и периферической зоной по J.E. McNeal [6].

Обсуждение

В простате плодов 20 недель зачатки эпителия и миоциты не имеют визуально определяемой связи друг с другом. К 24-26 неделе единичные миоциты окружают скопления эпителия, к 35-й неделе – пучки миоцитов окружают сформированные железы, образуя мышечно-железистые комплексы. Таким образом, простата плодов 40 недель представляет собой орган, имеющий железы трубчатого строения с развивающимися альвеолами.

Собственные данные совпадают с данными И.А. Лугина и Б.В. Троценко (2006), которые считают, что гладкомышечные клетки появляются в строме особенно интенсивно по периферии органа, где они формируют пучки вокруг сформированных ацинусов, имеющих центральную полость. Около мочеиспускательного канала пучки миоцитов одиночные, концентрируются вокруг эпителиальных зачатков и сосудов [11].

L. A. Favorito (2007) полагает, что у плодов человека поперечнополосатая мускулатура является наиболее наружным слоем простаты, который отделён от смежной экстрапростатической ткани [12]. Внутри органа поперечнополосатая мышечная ткань контактирует со стромой, образованной, главным образом, коллагеновыми волокнами и гладкой

мышечной тканью, что выявлено и в наших препаратах.

Заключение

Настоящее исследование не подтвердило существования субтригональной доли у плодов. Однако J.A. Hutch и O.S. Rambo (1970), признавая атрофию передней доли у мужчин зрелого возраста, считали субцервикальную долю постоянной [13]. При этом они отметили высокую частоту возникновения узловой гиперплазии в субцервикальной доле. Y. Hiraoka и M. Akimoto сообщили, что J.E. McNeal не выявил субцервикальную и переднюю доли вследствие использования неполного спектра плоскостных срезов органа [2]. Мы считаем, что это является следствием исследования J.E. McNeal простаты только взрослых мужчин, а по данным Y. Hiraoka и M. Akimoto, начиная с 15-летнего возраста, передняя и субцервикальная доли желез в простате не определяются. Следовательно, в простате плодов правомерно выделение латеральной, передней, субцервикальной, задней и средней долей.

Литература

- McNeal, J.E. Normal histology of the prostate / J.E. McNeal // *Am. J. Surg. Pathol.* - 1988. - Vol. 12, № 8. - P. 619-633.
- Hiraoka, Y. Anatomy of the Prostate from Fetus to Adult – Origin of Benign Prostatic Hyperplasia/ Y. Hiraoka, M. Akimoto // *Urol. Res. Springer-Verlag.* – 1986. – С. 177-180.
- Wendell-Smith, C. Terminology of the prostate and related structures / C. Wendell-Smith // *Clin. Anat.* - 2000. - Vol. 13, № 3. - P. 207-213.
- Lowsley, O.S. The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder// *Am. J. Anat.*– 1912.– Vol. 13.– pp. 299–349.
- Lowsley, O.S. Embryology, anatomy and surgery of the prostate gland // *Am. J. Surg.*– 1930.– Vol. 8, № 3.– pp. 526–541.
- McNeal, J.E. The zonal anatomy of the prostate / J.E. McNeal // *Prostate.* -1981. - Vol. 2, № 1. - P. 35 - 49.
- Franks, L.M. Benign nodular hyperplasia of the prostate // *Ann. R. Coll. Surgeons Engl.*– 1954.– Vol. 14, № 1.– pp.92–106.
- Автандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
- McNeal, J.E. Anatomy of the prostatic urethra / J.E. McNeal, D.G. Bostwick // *JAMA.* - 1984.- Vol. 251, № 7.- P. 890-891.
- Symptomatic and asymptomatic benign prostatic hyperplasia: molecular differentiation by using microarrays / K. Prakash, G. Pirozzi, M. Elashoff et al. / *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*–2002.–Vol. 99, № 11.–P. 7598-7603.
- Лугин, И.А. Морфофункциональные изменения тканевых регионов простаты крыс в условиях иммобилизационного стресса разной продолжительности / И.А. Лугин, Б.В. Троценко // *Таврический медико-биологический вестник. Симферополь.* - 2006. –Т.9, №4, ч. III, -с. 160-162.
- Favorito, L. A. Disposition of the Striated Urethral Sphincter and its Relation to the Prostate in Human Fetuses / L. A. Favorito, Luis F. P. Albuquerque, Francisco J. B. Sampaio, Waldemar S. Costa // *International Braz. J. Urol.*–2007. - Vol. 33 (3): 414-420.
- Hutch, J.A. A study of the anatomy of the prostate, prostatic urethra and the sphincter system / J.A. Hutch, O.S. Rambo // *J. Urol.*– 1970.– Vol. 104, № 3.– pp. 443–452.

Поступила 17.05.2012 г.

Принята в печать 04.06.2012 г.

СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ПРОСТАТЫ ЧЕЛОВЕКА В ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА

УСОВИЧ А.К., КРАСНОБАЕВ В.А.

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

Резюме. Цель работы – выявление закономерностей структурной организации мышечной ткани простаты человека в постнатальном периоде онтогенеза.

Материалом для исследования послужили 89 простат человека.

Элементы мышечной ткани простаты человека формируются в соответствии с развитием основных структурных компонентов органа, изменяясь в периоды преобразования структур.

Развитие мышечной ткани простаты человека в постнатальном периоде наблюдается от рождения до I периода зрелого возраста, происходит периодически и сопровождается изменением толщины пучков миоцитов, их ориентировки и интервала между пучками.

Ключевые слова: мышечная ткань, простата.

Abstract. The aim of the present study was to reveal the features of structural organization of muscular tissue of the human prostate in the postnatal period of ontogenesis.

89 human prostates have been investigated.

The results of the research show that the muscular tissue elements of the human prostate are formed in accordance with the development of basic structural components of the organ. They change in the periods of structures reformation.

It has been concluded that the development of muscular tissue of the human prostate is observed from birth till the first period of mature age. It occurs periodically and is accompanied by the change in the thickness of myocytes bundles, their orientation and the interval between them.

Нарушение эвакуаторной функции простатических желез влечет за собой застой секрета, развитие простатитов и образование простатических конкрементов. Для понимания механизмов эвакуации секрета из простатических желез важно установле-

ние характера распределения и особенностей конструкции мышечных пучков в простате человека.

Мышечная ткань является важным структурно-функциональным элементом простаты человека. Она обеспечивает равномерную эвакуацию секрета из желез при эякуляции, участвует в образовании сфинктеров уретры [3,5], обуславливает развитие расстройств мочеиспускания у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты [2].

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра анатомии человека. Тел. раб.: 8 (0212) 24-81-62, E-mail: krasnobayev@bk.ru – Краснобаев В.А.

Гладкомышечные клетки играют важную роль в развитии простаты и обеспечении её функций [1, 4]. E. Antonioli (2004) считает, что вместе с фибробластами гладкие миоциты синтезируют регуляторные и структурные компоненты экстрацеллюлярного матрикса, создавая микроокружение, которое контролирует рост и функциональную дифференциацию других типов клеток [6]. Однако научных работ по исследованию закономерностей расположения мышечной ткани в различных участках простаты человека на протяжении всех периодов постнатального онтогенеза мы не обнаружили. Цель настоящего исследования – выявление закономерностей структурной организации мышечной ткани простаты человека в постнатальном периоде онтогенеза.

Методы

Материалом для исследования послужили 89 простат трупов людей от новорожденных до мужчин старческого возраста, погибших в результате случайных причин, не связанных с патологией органов таза и мочеполового аппарата. Забор материала произведён в соответствии с законодательством Республики Беларусь. Материал фиксировали в 4% растворе

формальдегида. Исследования выполнены на тотальных и субтотальных срезах органа. Использованы общегистологические окраски (гематоксилин-эозином и галлоцианином-пикрофуксином по van Gieson). Коллагеновые, ретикулярные волокна и мышечную ткань окрашивали азокармином по Heidenhain, эластические волокна – фукселином по Hart. Для морфометрического исследования использованы микроскоп Leica DM 2000, цифровая камера Leica D-LUX 3, программа Leica IM500. Измеряли толщину гладкомышечных пучков первого, второго порядков и их слоёв, интервалы между пучками, оценивали их ориентировку (строгая, предпочтительная и случайная) путём замера углов между объектами и направляющей линией. Статистическая обработка результатов морфометрического исследования проведена с использованием программ «Microsoft Excel – 2003» и «Statistica 6,0 for Windows».

Результаты

Простата в периоде новорожденности представлена железистой паренхимой и фиброзно-мышечной стромой (рис. 1). Мышечная ткань образована гладкими миоцитами и поперечнополосатыми мышечными волокнами.

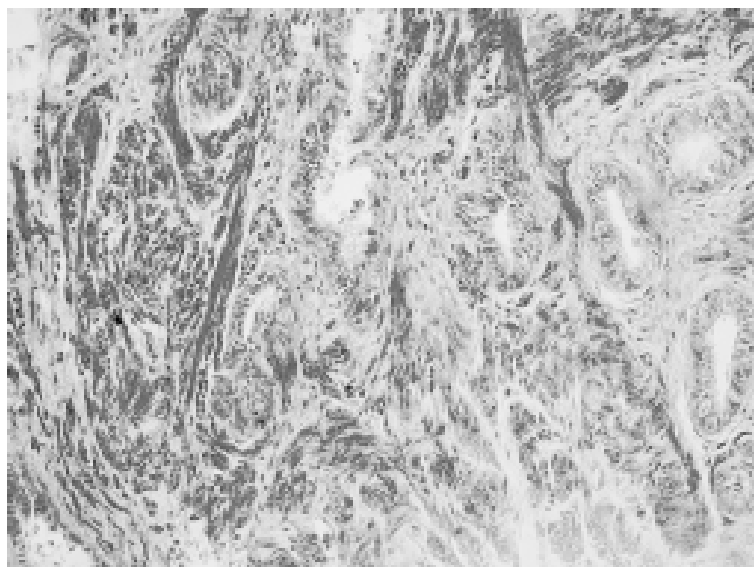


Рис. 1. Простата плода новорожденного. Окраска азокармином по Гейденгайну. Увеличение $\times 200$.

Между альвеолами в пределах одной железы миоциты отсутствуют. От железистой паренхимы сравнительно тонкая капсула органа отделена пучками коллагеновых и ретикулярных волокон с единичными миоцитами и поперечнополосатыми мышечными волокнами. В сравнении с плодами у новорожденных усиливается ориентированность пучков миоцитов в определенных направлениях. Вокруг выводных протоков желез некоторые из них приобретают четкое радиальное, циркулярное и продольное направления. Поперечнополосатая мышечная ткань в простате новорожденных выявляется в передней фиброзно-мышечной области и боковых долях в виде отдельных единичных волокон. Гладкие миоциты не образуют перегородок между отдельными ячейками простатических желез. Существенными особенностями расположения мышечной ткани, характерными для периода новорожденности, являются отсутствие ее взаимосвязи с железами, отсутствие пучков миоцитов между альвеолами одной железы и усиление ориентированности пучков миоцитов в определенных направлениях в сравнении с плодами.

В первые 3–4 месяца жизни, как и у новорожденных, в субкапсулярных участках простаты отмечается более интенсивное развитие миоцитов, которые располагаются в виде пучков, окружающих концевые отделы и выводные протоки желез. При этом наблюдается уменьшение количества клеточных элементов, ретикулярных волокон, миоцитов во всех участках капсулы простаты мальчиков грудного возраста. Ретикулярные волокна располагаются в капсуле преимущественно в пучках миоцитов. Общее количество эластических волокон в простате у мальчиков до 1 года невысоко.

В течение раннего детского возраста (1–3 года) рост органа происходит за счет увеличения количества миоцитов субкапсулярно и периуретрально. Субкапсулярно, позади мочеиспускательного канала и в дорсолатеральных участках нижнебоковых долек среди пучков миоцитов расположены мелкие железы.

В период первого детского возраста (4–7 лет) рост концевых отделов желез сопровождается незначительным увеличением удельного объема гладкой мышечной ткани в форми-

рующихся переднемедиальных долях. Образование и разрастание новых участков желез и увеличение доли миоцитов в переднемедиальных долях сопровождается уменьшением количества коллагеновых и ретикулярных волокон в этих участках. Здесь происходит дальнейшее формирование и обособление железистых долек, что сопровождается активными процессами роста миоцитов и соединительнотканых волокон. Дорзальное желез верхнемедиальных долек располагается слой пучков миоцитов, краниальнее переходящий в шейку мочевого пузыря. Формирование пучков миоцитов и желез позади уретры также сопровождается уменьшением удельного объема соединительной ткани. Ретикулярные волокна преобладают субкапсулярно и в пучках миоцитов переднего отдела. В передних отделах простаты сформированы ориентированные циркулярно к оси уретры слои поперечнополосатых мышечных волокон и гладких миоцитов.

В течение второго периода детского возраста (8–12 лет) рост органа происходит за счет всех тканевых компонентов органа. Но наиболее существенно в структуре простаты возрастает доля железистого эпителия. Распространение желез переднемедиальных долек и медиального участка нижнезадней доли в передние отделы простаты сопровождается формированием вокруг них пучков миоцитов. Непосредственно в передней стенке мочеиспускательного канала также увеличивается количество миоцитов, их циркулярная к оси уретры ориентация. В течение второго периода детского возраста длина простаты увеличивается в основном за счет формирования вытянутой верхушки органа, в которой, преимущественно впереди уретры, значительно возрастает количество как поперечнополосатых мышечных волокон, так и миоцитов. Увеличение переднезаднего размера простаты на уровне и краниальнее семенного холмика происходит как за счет вставания желез переднемедиальных долек, так и в связи с повышением количества поперечнополосатых мышечных волокон и миоцитов. Кпереди от желез переднемедиальных долек значительно увеличивается количество ориентированных пучков миоцитов.

Рост органа в подростковом периоде (13–16 лет) происходит за счет резкого увеличения объема железистой паренхимы, мышечной ткани и эластических волокон. Усиленный рост железистых структур сопровождается изменениями мышечной ткани. Краниальнее семенного холмика все участки желез окружены пучками миоцитов. В верхнемедиальных, нижнезадних и нижнелатеральных долях вокруг растущих железистых долек наблюдается увеличение количества миоцитов и эластических волокон. Но в периацинарной строме верхнемедиальных долек простаты процесс формирования пучков миоцитов несколько отстает. К 16 годам в верхнемедиальных долях по периферии железистых долек преобладают пучки миоцитов, образующие «мышечный футляр» железы. В нижнезадних, нижнелатеральных и переднемедиальных долях, где формирование железистых долек продолжается, пучки миоцитов расположены более равномерно, но количество их меньше. Существенные различия в уровнях увеличения доли миоцитов и эластических волокон в разных участках органа напрямую связаны с преобразованием железистых структур.

Рост органа в юношеском возрасте (17–21 год) происходит преимущественно за счёт уве-

личения объема железистой паренхимы и, в меньшей степени, за счёт гладкомышечной ткани. Для юношеского возраста характерно усиление секреторных процессов в эпителии концевых отделов всех желез органа. Уже в 17 лет в просвете концевых отделов желез нижнезадних, нижнелатеральных и переднемедиальных долек простаты начинается образование простатических телец, которые были выявлены нами во всех случаях. Вокруг таких участков желез количество пучков миоцитов незначительно. В 18 – 20 лет наряду с небольшими тельцами выявляются единичные конкреции размером до 250 мкм очень плотной консистенции.

В простате мужчин 22 – 35 лет конкременты не были обнаружены ни в одном из случаев, что соответствует данным научной литературы (рис. 2).

С 45 – 50 (в единичных случаях с 40) лет параллельно нарастающей атрофии желез происходит значительное структурное преобразование соединительной и мышечной тканей в простате. В сравнении с предыдущим возрастным периодом (22 – 35 лет), в течение второго периода зрелого возраста (36 – 60 лет) в среднем по простате вдвое, а в верхнемедиальной доле и средней части нижнезадней доли втрое, снижается удельный объем гладкой мы-

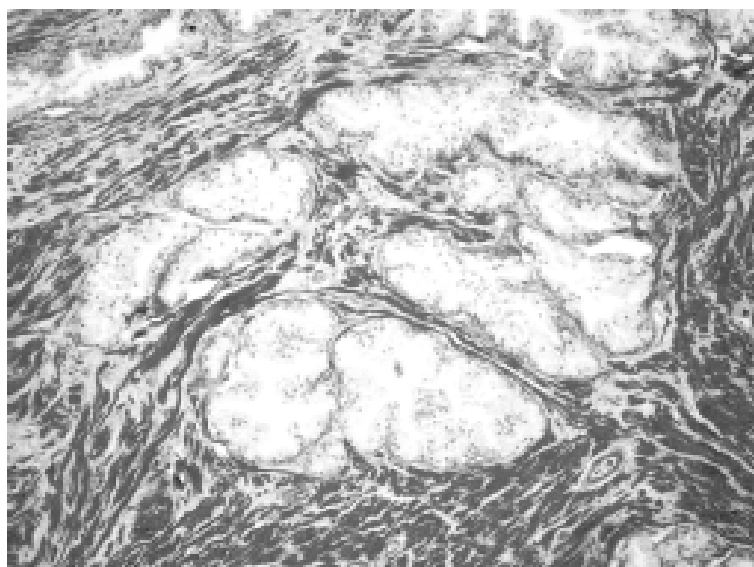


Рис. 2. Простата мужчины 29 лет. Окраска азокармином по Гейденгайну. Увеличение $\times 100$.

шечной ткани. Уменьшено количество и толщина пучков миоцитов, ориентированных строго продольно, циркулярно и радиально по отношению к концевым отделам желез и их выводным протокам. Миоциты приобретают хаотичное расположение, главным образом, на периферии железистых долек. Вокруг концевых отделов желез наблюдается тотальное истончение пучков гладких миоцитов. Как следствие уменьшения плотности расположения миоцитов в околожелезистой строме, в просветах концевых отделов желез всех частей простаты нарастает количество и диаметр конкрементов.

Так же, как и в предыдущем возрастном периоде (36–60 лет), в простате мужчин пожилого возраста отмечаются значительные индивидуальные различия микроструктуры компонентов железистой паренхимы, соединительной и мышечной тканей. Простатические тельца небольших размеров встречаются в железах всех долек органа. Уменьшается плотность расположения миоцитов в пучках. Толщина пучков значительно уменьшается. В передней фиброзно-мышечной строме органа располагаются единичные поперечнополосатые мышечные волокна.

Микроскопически структура разных участков органа мужчин старческого возраста (старше 75 лет), исключая участки доброкачественной гиперплазии, представляет собой картину

атрофии желез и склероза в строме. В некоторых случаях просвет желез, окруженных склерозированной стромой, расширенных концевых отделов полностью заполнен простатическими тельцами. В стенках выводных протоков таких участков желез, при наличии лишь единичных миоцитов, повышается содержание извитых, коротких, имеющих разную толщину, эластических волокон. Выраженных пучков гладкой мышечной ткани как таковых здесь не наблюдается. В старческом возрасте усредненно по всему органу, в сравнении с возрастом 61 – 74 года, вдвое уменьшаются удельные объемы мышечной ткани и эластических волокон (табл. 1).

Обсуждение

Таким образом, в простате новорожденных происходящие изменения количества и направленности мышечной ткани носят характер функциональной структуризации мышечно-железистых комплексов.

В течение первого периода детского возраста (4-7 лет) в простате мальчиков, несмотря на отсутствие увеличения наружных размеров, происходят незначительные структурные преобразования, в том числе и элементов мышечной ткани.

В течение второго периода детского возраста (8-12 лет) в простате мальчиков незначи-

Таблица 1

Морфометрические параметры гладкой мышечной ткани в простате человека в различные возрастные периоды ($M \pm m$ в мкм)

	Толщина пучка миоцитов в среднем по простате, в мкм	Интервал между пучками миоцитов в среднем по простате, в мкм
Новорожденные	10,18±0,19	19,58±0,45
Грудные и дети раннего возраста	15,03±0,41	18,60±0,57
Мальчики 4-12 лет	19,41±0,84	16,96±0,51
Подростки	24,85±1,52	12,34±0,64
юноши	25,22±1,05	11,65±0,26
1 зрелый	28,27±1,43	9,32±0,49
2 зрелый	25,52±1,69	11,50±0,21
Пожилой	18,02±0,93	11,14±0,24
старческий	11,26±0,62	13,89±0,74

тельное увеличение наружных размеров сопровождается существенными структурными преобразованиями. Быстрое нарастание удельного объема железистого эпителия и отставание роста мышечной ткани является характерным признаком данного возрастного периода.

Основной причиной появления конкрементов в юношеском возрасте, на наш взгляд, является несоответствие между объемами желез и окружающей их мышечной ткани, так как последняя отстает в интенсивности роста. По нашему мнению, роль миоцитов в эвакуации секрета из желез простаты связана не только с их количеством, но и с характером их распределения. Для разных отделов нижнезадних и нижнелатеральных долек простаты юношей 17–21 года характерны неравномерная плотность распределения и разнонаправленность пучков миоцитов.

Заключение

1. Элементы мышечной ткани простаты человека формируются в соответствии с развитием основных структурных компонентов органа, изменяясь в периоды преобразования структур.

2. Конструкция мышечно-железистых комплексов отражает морфофункциональное состояние желез и имеет возрастные отличия.

3. Развитие мышечной ткани простаты человека в постнатальном периоде наблюдается от рождения до I периода зрелого возраста, происходит периодически и сопровождается изменением толщины пучков миоцитов, их ориентировки и интервала между пучками.

4. Для простаты человека характерна асинхронность развития и функционального становления мышечной ткани в разных долях простаты.

5. Для прилежащих к капсуле участков простаты с 20 недель пренатального периода характерна циркулярная, по отношению к уретре, ориентация пучков миоцитов и поперечнополосатых мышечных волокон.

6. Конструкция мышечной ткани простаты человека, включающая основные виды организации (пласты, слои, пучки, ряды), формируется к концу пренатального периода раз-

вития плода и сохраняется до старческого возраста, видоизменяясь в соответствии с преобразованиями простатических желез.

7. С 20 недель эмбриогенеза в простате вокруг железистых трубочек формируются пучки миоцитов, которые к моменту рождения преобразуются в мышечно-железистые комплексы, последние включают железу и мышечные пучки, оплетающие выводной проток и концевой отдел железы.

8. Возрастные изменения мышечно-железистых комплексов состоят в изменении соотношения объемов железистой и мышечной тканей, что приводит к появлению у юношей в просветах концевых отделов простатических телец и конкрементов.

9. Инволюционные изменения мышечной ткани в простате мужчин начинают выявляться в 34–40 лет в виде уменьшения толщины пучков миоцитов и ведут к образованию конкрементов в просветах желез.

10. Удельный объем мышечной ткани стабильно увеличивается к зрелому возрасту и резко уменьшается в пожилом и старческом возрастных периодах.

Литература

1. Молочков, В.А. Хронический уретрогенный простатит / В.А. Молочков, И.И. Ильин. - М.: Медицина, 1998. - С. 7-20.
2. Савченко, Н.Е. Нехирургические методы лечения доброкачественной гиперплазии простаты / Н. Е. Савченко, А.В. Строчкий, П.П. Жлоба. - Минск, 1998. - 64 с.
3. Striated muscle in the biopsy specimen of the prostate / Y. Hasui, T. Shinkawa, Y. Osada, A. Sumiyoshi // Prostate. - 1989. - Vol. 14, № 1. - P. 65-69.
4. Symptomatic and asymptomatic benign prostatic hyperplasia: molecular differentiation by using microarrays / K. Prakash, G. Pirozzi, M. Elashoff et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2002. - Vol. 99, № 11. - P. 7598-7603.
5. McNeal, J.E. Anatomy of the prostatic urethra / J.E. McNeal, D.G. Bostwick // JAMA. - 1984. - Vol. 251, № 7. - P. 890-891.
6. Antonioli, E. Smooth Muscle Cell Behavior in the Ventral Prostate of Castrated Rats / E. Antonioli, H.M. Della-Colleta, H.F. Carvalho // Journal of Andrology. - 2004. - Vol. 25, No. 1.

Поступила 21.05.2012 г.

Принята в печать 04.06.2012 г.

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ВЕНТРАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ

ШТУРИЧ И.П.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии*

Резюме. В статье представлен анализ результатов лечения 326 пациентов с послеоперационными вентральными грыжами. В результате исследований определены необходимые реабилитационные мероприятия и последовательность их проведения у пациентов с сопутствующими заболеваниями в предоперационном периоде. Изучены ранние результаты герниопластики при послеоперационных вентральных грыжах. Определен алгоритм предоперационной подготовки, интра- и послеоперационного ведения пациентов с послеоперационными вентральными грыжами. Определен способ антибиотикопрофилактики. Оценено комбинированное выполнение абдоминопластики и ненатяжной герниопластики передней брюшной стенки, показана патогенетическая обоснованность применения данного вида операции для достижения хорошего функционального и эстетического результата.

Ключевые слова: послеоперационная вентральная грыжа, герниопластика, абдоминопластика, антибиотикопрофилактика.

Abstract. In this article the treatment results analysis of 326 patients with postoperative ventral hernias is presented. As a result of researches necessary rehabilitation measures and the sequence of their carrying out in patients with concomitant diseases in the preoperative period have been determined. Early results of hernioplasty in case of postoperative ventral hernias have been studied. The algorithm of preoperative preparation, intra - and postoperative management of patients with postoperative ventral hernias has been elaborated. The way of antibiotic prophylaxis has also been determined. The combined performance of abdominoplasty and non-tension hernioplasty of the anterior abdominal wall has been estimated, pathogenetic validity of the application of the given type of operation for the achievement of good functional and aesthetic result has been shown.

Послеоперационные вентральные грыжи (ПВГ) относятся к числу поздних осложнений в абдоминальной хирургии. Частота возникновения их после опера-

тивных вмешательств на органах брюшной полости составляет 20 – 25% [1, 2, 3, 4]. Большие и гигантские ПВГ являются заболеваниями, создающим проблемы со стороны органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, пищеварения, особенно среди пациентов пожилого и старческого возраста [5, 6, 7, 8].

Конкурирующими методами герниопластики являются ауто- и аллопластика передней

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии. Тел. моб.: +375 (44) 701-97-11 – Штурич И.П.

брюшной стенки. Использование аллопластических способов закрытия грыжевых дефектов позволяет улучшить результаты лечения. Это привело к снижению числа рецидивов не более 1,8%, тогда как при аутопластике этот показатель составляет 25 – 49% [4, 7, 9-13].

Целью работы было улучшение результатов хирургического лечения пациентов с послеоперационными вентральными грыжами (ПВГ) путем разработки алгоритма их ведения в до-, интра- и послеоперационном периодах.

Методы

Работа основана на анализе результатов оперативного лечения 326 пациентов с ПВГ, находившихся на лечении в хирургическом отделении УЗ «Витебская областная клиническая больница» с 2001 по 2011г.г. Их распределение по полу и возрасту представлено на рисунке 1.

Наибольший удельный вес составили женщины по сравнению с мужчинами (соответственно 52,5% и 47,5%). Самому молодому пациенту было 27 лет, а самому старшему 79 лет. Средний возраст у женщин составил – 56,35±11,61 года, у мужчин – 55,53±12,88 года. С увеличением возраста увеличивалось и чис-

ло пациентов с ПВГ как среди мужчин, так и среди женщин. Необходимо отметить, что лица старше 46 лет составили 77% и эта группа была наиболее сложная в плане проведения оперативного вмешательства в связи с наличием сопутствующих заболеваний.

Немаловажное значение в выборе операции и ее исходе имел характер сопутствующих заболеваний, поэтому мы при поступлении пациентов детально их обследовали на предмет выявления сопутствующей патологии. В таблице 1 представлены сопутствующие заболевания и частота их встречаемости.

При определении размеров грыжи мы пользовались классификацией J. Chevrel и A.Rath, 1999 год (рис. 2).

Срок грыженосительства варьировал от 1 месяца до 4 лет и в среднем составил 14,5 месяцев.

ПВГ чаще возникали у пациентов, оперированных по поводу гнойно-воспалительных заболеваний органов брюшной полости; у пациентов, которым выполнялись релапаротомии, применялась методика программированных санаций брюшной полости и лапаростомия, а также у которых в раннем послеоперационном периоде были отмечены раневые (нагноение раны, инфильтрат) либо легочные осложнения (обострение хроническо-

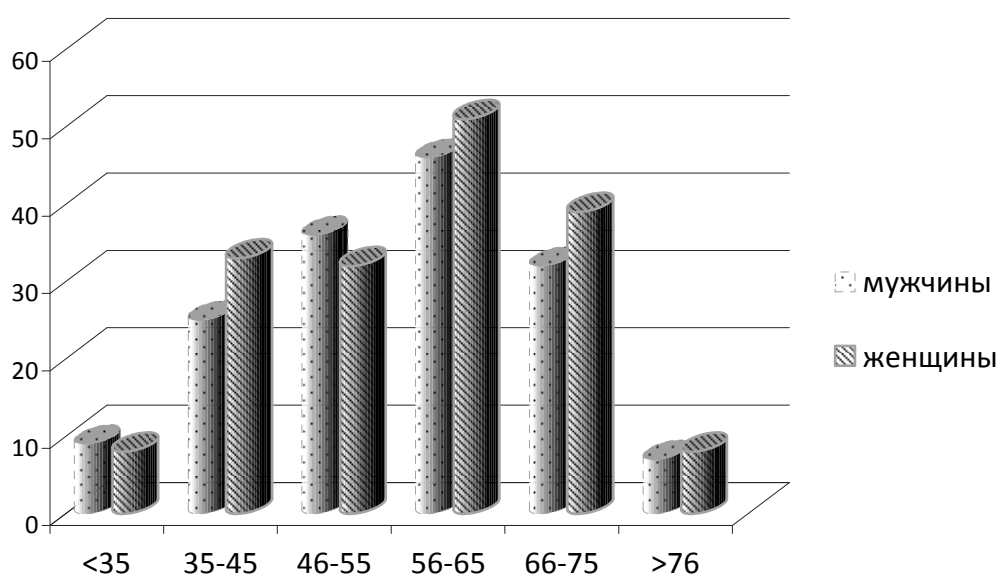


Рис. 1. Распределение пациентов по полу и возрасту.

Таблица 1

Характер сопутствующих заболеваний

Заболевания	Количество пациентов (%)
Гипертоническая болезнь	53 (23,8)
ИБС	61 (27,4)
Ожирение II – III ст.	52 (23,3)
Сахарный диабет	14 (6,3)
Варикозное расширение вен нижних конечностей	32 (14,2)
Хронический обструктивный бронхит в стадии ремиссии	11 (5)
Всего	223 (100)

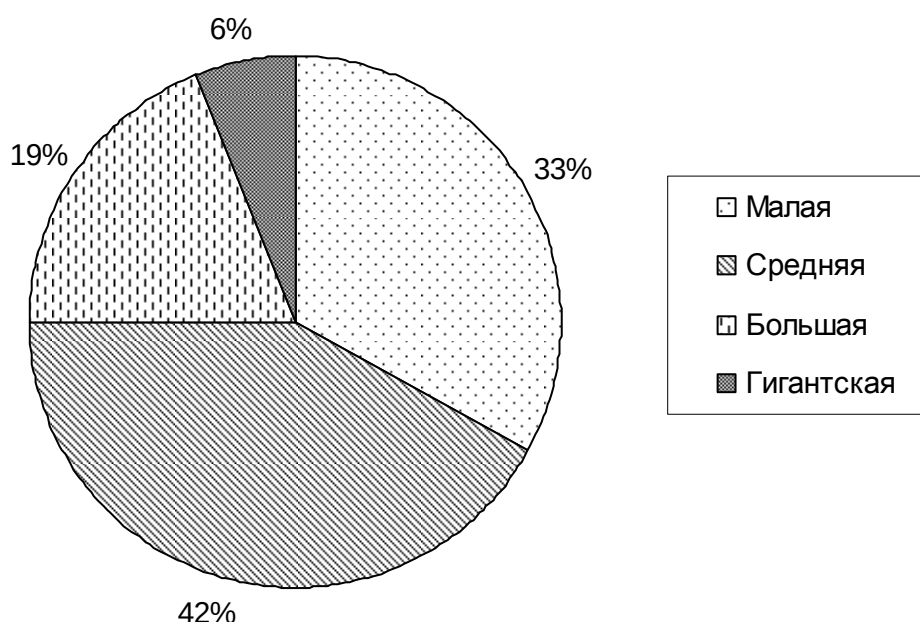


Рис. 2. Размеры ПВГ у обследованных пациентов.

го обструктивного бронхита, пневмонии). Через 2 – 3 года после операции возникновение грыжи пациенты связывали с выполнением тяжелого физического труда.

Всех пациентов с ПВГ разделили на 3 группы:

I группа (26%) – пациенты с нормальными функциональными показателями, у которых операция не представляла серьезной опасности;

II группа (69,4%) – пациенты со сниженными функциональными показателями, которые могли быть улучшены в течение нескольких недель или месяцев предоперационной подготовки;

III группа (4,6%) – пациенты с выраженными нарушениями функциональных показателей, которые практически не могли быть

улучшены перед операцией. Эта группа представляла серьезную проблему для хирургического лечения, и чаще всего у этих пациентов приходилось воздерживаться от пластики грыжи (им было рекомендовано оперативное лечение по жизненным показаниям).

Результаты исследования обработаны с использованием программы «Statistika 6.0», стандартного пакета статистических программ «Microsoft Excel» на персональном компьютере IBM PC AT «Pentium-IV».

Результаты и обсуждение

Пациентами I группы были лица молодого и среднего возраста с неосложненными формами ПВГ при отсутствии сопутствующей патологии. В какой-либо специальной подго-

товке они не нуждались. Такие пациенты, поступая в стационар, уже имели на руках результаты обязательных исследований. Вечером, накануне операции, производили очистительную клизму, а утром подготавливали операционное поле. Уделялось внимание наличию воспалительных процессов любой этиологии в зоне операции и на других частях тела.

Пациенты II группы требовали тщательного обследования и предоперационной подготовки, при этом особо учитывались наличие и степень выраженности сопутствующих заболеваний.

До операции изучали функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем, проводили спирометрию, изучался газовый состав крови. Первым этапом подготовки являлось выполнение дыхательных упражнений, упражнений типа подъема по лестнице и др. При необходимости назначали прием муколитических и отхаркивающих препаратов, постуральный дренаж, курс физиотерапевтических процедур. По показаниям проводили лечение сердечными препаратами, витаминами, коррегировали уровень глюкозы в крови.

Пациенты с большими и гигантскими ПВГ составляли особую группу риска, поскольку резкое повышение внутрибрюшного давления после герниопластики могло привести к декомпенсации функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Поэтому особую важность приобретала адаптация пациента к перемещению значительного объема содержимого из грыжевого мешка в брюшную полость, что достигалось вправлением содержимого грыжи в брюшную полость и бандажированием живота.

Важным этапом предоперационной подготовки пациентов с большими и гигантскими ПВГ являлось соблюдение бесшлаковой диеты и подготовка кишечника (производили очистительные клизмы, которые иногда заменяли тщательно подобранной дозой слабительных средств). Дефицит солей, углеводов и белков восполняли парентеральным введением солевых препаратов, концентрированных растворов глюкозы и белковых препаратов.

Такая подготовка позволяла добиться стабилизации показателей гемодинамики и дыхания при полном вправлении грыжи, что являлось критерием эффективности проводимых мероприятий и в значительной степени снижало риск операции.

С целью получения целостной картины состояния пациентов и ее динамики в результате предоперационной подготовки нами был использован психологический опросник – SF-36 («The Medical Outcomes Study Short Form 36 Items Health Survey»).

Пациенты (n=11) заполняли анкеты в стационаре до и после проведения лечебно-подготовительных мероприятий. Показатели физического и психологического компонентов здоровья у пациентов до и после проведения реабилитационных мероприятий представлены в таблице 2.

Из методов устранения ПВГ аутопластика использовалась у 152 (46,6%) пациентов, из них у 145 – с использованием полиспасных швов, у 1 – по Напалкову и у 6 – по Мейо.

Аллопластические способы герниопластики используются в клинике с 2004 года и применены у 174 (53,4%) пациентов.

В надпоясничном пространстве (методика «on lay») фиксация эндопротеза выполнена у 64 пациентов, в подпоясничном (или ретромышечном) (методика «sub lay») – у 109 пациентов. При наличии больших грыжевых ворот, из-за значительного натяжения краев раны у 1 пациента выполнена ненатяжная пластика синтетической сеткой по методике «in lay» (сетку фиксировали по периметру дефекта без натяжения тканей).

В качестве имплантатов для закрытия грыжевых дефектов использовали полипропиленовые сетки «Surgio pro Mesh», «Marlex mesh», «VYPRO», «Proceed» (США) и «Линтекс» (Россия). Полипропиленовую сетку фиксировали к неизменному апоневрозу, отступя 3 – 4 см от края грыжевых ворот по всему периметру полипропиленовой мононитью (2/0 – 3/0) непрерывным или отдельными узловыми швами. Сетку прикрепляли без натяжения.

Зашивание операционной раны производили после тщательного промывания фи-

Таблица 2

Показатели физического и психологического компонентов здоровья у пациентов до и после проведения реабилитационных мероприятий

Показатель	До лечения, М (LQ-UQ)	После лечения, М (LQ-UQ)
Физическое функционирование	27,5 (25-45)	82,5 (70-95)*
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием	0	100 (50-100)*
Интенсивность боли	100 (100-100)	62 (52-64)*
Общее состояние здоровья	32,5 (25-35)	64,5 (52-72)*
Жизненная активность	25 (20-25)	70 (55-70)*
Социальное функционирование	50 (50-50)	87,5 (87,5-100)*
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	0	100 (66,7-100)*
Психическое здоровье	42 (40-44)	72 (64-72)*

Примечание: * - $pU < 0,05$, различия статистически достоверные между показателями до и после лечения. pU – непараметрический критерий Вилкоксона (парный). Данные представлены в виде М (LQ-UQ), где М – медиана, LQ-UQ – интерквартильный размах.

зиологическим раствором. Узловыми швами сопоставляли клетчатку и кожу. Операцию заканчивали дренированием раны трубчатым аспирационным дренажем.

В период с 2010 по 2011 г.г. в нашей клинике выполнялась ненатяжная герниопластика и комбинированная абдоминопластика передней брюшной стенки. Была прооперирована 21 пациентка с наличием птоза живота и грыжевого дефекта передней брюшной стенки различной локализации. Во всех случаях выполнялась классическая абдоминопластика. В 75% случаев абдоминопластика дополнялась липосакцией боковых отделов передней брюшной стенки. Ненатяжную герниопластику выполняли по методу «sub lay» с применением частично рассасывающейся облегченной мультифиламентной сетки «VYPRO» (США). Ложе установки полипропиленовой сетки не дренировалось в силу удовлетворительного гемостаза. Вакуум-дренажи устанавливались у всех пациенток в зоне отслойки подкожно-жировой клетчатки.

Тактика ведения пациентов в послеоперационном периоде была активной. Пациентам на вторые сутки разрешали садиться в

постели. Обязательным моментом было бандажирование.

Для предупреждения ТЭЛА пациентам назначали антикоагулянты прямого действия (фрагмин, клексан). Фрагмин использовали по следующей схеме: пациентам с умеренным риском тромбоэмболических осложнений вводили 2500 МЕ подкожно за 2 часа до операции и 2500 МЕ подкожно каждое утро после операции (5-7 дней). Пациентам с высоким риском тромбоэмболических осложнений за день до операции вводили 5000 МЕ подкожно вечером перед операцией и 5000 МЕ подкожно после операции каждый вечер. Клексан применяли следующим образом: пациентам с умеренным риском тромбоэмболических осложнений вводили 20 мг один раз в сутки подкожно, а пациентам с высоким риском – 40 мг один раз в сутки подкожно. Длительность лечения в среднем составляла 7 – 8 дней.

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что проведение антибиотикопрофилактики хирургических инфекций должно быть по времени связано с выполнением оперативного вмешательства [14].

При малых грыжах у 106 пациентов (33%) использовалось введение антибиотика вместе с началом наркоза или кожного разреза (ультракороткая антибиотикопрофилактика), при средних грыжах (135 пациентов (42%)) проводили оптимальную или системную антибиотикопрофилактику (антибиотик вводили за 1 – 2 часа до операции и в течение 24 – 72 часов после ее завершения). При больших и гигантских грыжах у 85 пациентов (25%) использовали длительную антибиотикопрофилактику (начинали за 2 – 12 часов до операции и продолжали 7 – 10 дней после ее завершения). Пациентам применялись препараты цефалоспоринового ряда по 1,0 – 2,0 г внутривенно или внутримышечно.

В раннем послеоперационном периоде местные осложнения после аутопластики наблюдались у 8 (5,3%) пациентов (инфильтрат брюшной стенки – 1, гематома в подкожной клетчатке – 4, нагноение операционной раны – 3).

Осложнения со стороны раны после аллопластики отмечены у 21 (12%) пациента. У одного пациента нагноилась рана. Операционную рану лечили по правилам гнойной хирургии, после чего она зажила вторичным натяжением. Синтетический материал удален не был.

У 18 пациентов с большими и гигантскими грыжами, страдавших ожирением II–III степени, при выполнении пластики по методике «on lay» были отмечены серомы с длительностью до 2–3 недель. Для оценки состояния раны проводили ультразвуковое обследование. После установления наличия жидкостного образования (сером) выполнялась направленная пункция полости экссудации под ультразвуковым контролем. С помощью 2–4 пункций осложнения были устранены. У одного пациента наблюдалась экссудация (до 50 мл) из раны в течение 28 дней после удаления дренажа.

При поддиафрагмальном или ретромулярном расположении сетчатого имплантата (методика «sub lay») осложнений в виде сером не выявляли.

Был изучен клеточный состав раневого экссудата и полученной жидкости во время

пункций, взятые на 1, 5, 8 сутки послеоперационного периода, и выявлено три периода его продукции. В первый период раневой экссудат был представлен геморрагической жидкостью, характеризующейся наличием эритроцитов в большом количестве (150–200) в поле зрения. Во второй период количество эритроцитов уменьшалось (50–60 в поле зрения) и увеличивалось содержание сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов (80–100 в поле зрения), что соответствовало продукции серозно-геморрагической жидкости. Третий период характеризовался продукцией серозной жидкости, в которой отмечалось незначительное содержание сегментоядерных нейтрофилов с лимфоцитами (8–10 в поле зрения).

У 2 пациентов в послеоперационном периоде после аллопластики была выявлена гематома, что потребовало повторной операции – ревизии раны и гемостаза.

В раннем послеоперационном периоде 1 пациентка умерла (0,3%) от острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Анализ течения послеоперационного периода после выполнения ненатяжной герниопластики и комбинированной абдоминопластики передней брюшной стенки показал, что серьезных осложнений со стороны дыхания и сердечно-сосудистой системы не наблюдалось. В результате липосакции и удаления кожно-жирового «фартука» масса тела пациенток снижалась на 9,54±2,82 кг. Нагноений послеоперационных ран не было. У 2 пациенток наблюдался фрагментарный краевой некроз кожи, который впоследствии был успешно откорректирован. У 2 пациенток отмечалось наличие сером, которые были ликвидированы путем пункции в раннем послеоперационном периоде. В 1 случае сохранение пупка не представлялось технически возможным из-за выраженного грыжевого дефекта, в связи с чем пупок был сформирован из местных тканей.

Заключение

1. Пациенты с сопутствующими заболеваниями со сниженными функциональными показателями сердечно-сосудистой и дыха-

тельной систем, особенно с большими и гигантскими ПВГ, требуют тщательной предоперационной подготовки.

2. При больших, гигантских и рецидивных ПВГ необходимо использовать аллопластику, предпочтение желательно отдавать подапоневротическому расположению имплантата, поскольку риск развития местных послеоперационных осложнений в виде сером минимален.

3. Проведение антибиотикопрофилактики хирургических инфекций при герниопластике ПВГ и абдоминопластике является целесообразным. При малых грыжах можно использовать ультракороткое введение антибактериальных препаратов, при средних – проводить оптимальную или системную антибиотикопрофилактику. При больших и гигантских грыжах желательно использовать длительную антибиотикопрофилактику.

4. После аллопластики передней брюшной стенки для уменьшения местных осложнений в виде сером и гематом необходима постановка вакуум-дренажей в область фиксации эндопротеза и подкожную жировую клетчатку.

5. Комбинированное выполнение абдоминопластики и ненатяжной герниопластики передней брюшной стенки является патогенетически обоснованным способом профилактики рецидива грыж, позволяет одновременно добиться хорошего эстетического и функционального результата.

Литература

1. Федоров, В.Д. Лечение больших и гигантских послеоперационных вентральных грыж / В.Д. Федоров, А.А. Адамян, Б.Ш. Гогия // Хирургия. – 2000 – № 1. – С. 11–14.
2. Жебровский, В.В. Хирургия грыж живота и эвентраций / В.В. Жебровский, Мохаммед Том Эльбашир. – Симферополь: Бизнес-Информ, 2002. – 440 с.
3. Тимошин, А.Д. Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж передней брюшной стенки / А.Д. Тимошин, А.В. Юрасов, А.Л. Шестаков. – М.: Триада-Х, 2003. – 144 с.
4. Патогенез и хирургическое лечение послеоперационных вентральных грыж / В. И. Белоконев [и др.]. – Самара, 2005. – 208 с.
5. Абдурахманов, Ю. Х. Качество жизни больных послеоперационной вентральной грыжей в отдаленном периоде / Ю. Х. Абдурахманов, В. К. Попович, С. Р. Добровольский // Хирургия им. Н.И.Пирогова. – 2010. – № 7. – С. 32–36.
6. Заривчацкий, М.Ф. Сравнительная оценка результатов оперативного лечения больших и гигантских послеоперационных вентральных грыж / М.Ф. Заривчацкий, В.Ф. Яговкин // Вестн. хирургии. – 2005. – Т. 164, № 6. – С. 33–37.
7. Результаты лечения больных с послеоперационной вентральной грыжей / Ю.Р. Мирзабекян [и др.] // Хирургия. – 2008. – № 5. – С. 52–54.
8. Современное состояние проблемы лечения послеоперационных вентральных грыж / А.Н. Чугунов [и др.] // Герниология. – 2005. – № 4. – С. 5–4.
9. Баулин, Н.А. Пластика местными тканями при больших и сложных послеоперационных грыжах живота / Н.А. Баулин, М.И. Зайцева, И.В. Сергеев. – Пенза: Изд-во Пенз. гос. ун-та, 2001. – 188 с.
10. Зайцева, М.И. Выбор метода вентропластики с использованием местных тканей по поводу послеоперационной обширной грыжи брюшной стенки / М.И. Зайцева, Н.А. Баулин, И.В. Сергеев // Клін. хірургія. – 2001. – №10. – С. 58–61.
11. Саенко, Я.Ф. Выбор метода лечения грыжи брюшной стенки / Я.Ф. Саенко, Л.С. Белянский, Н.Н. Маноило // Клін. хірургія. – 2002. – № 1. – С. 5–9.
12. Stoppa, R. Long-term conepliocctions of prosthetic incisional hernioplasty (Letter) / R. Stoppa // Arch. Surg. – 1998. – Vol. 133. – P. 1254–1255.
13. Brenner, J. Mesh materials in herniarepair / J. Brenner // Expert meeting on hernia surgery. – 1995. – P. 172–179.
14. Гаин, Ю.М. Антибактериальная терапия и профилактика хирургической инфекции / Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев, В.А. Стельмах. – М.: Медицина, 2002. – 896 с.

Поступила 14.05.2012 г.

Принята в печать 04.06.2012 г.

АНАЛИЗ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ПОТЕРЬ ПРИ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЯХ В ВИТЕБСКОЙ ОБЛАСТИ И ПУТИ ИХ СНИЖЕНИЯ

ЗАНЬКО А.С.*, АРЕСТОВА И.М.*, БАРКУН Г.К.**

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

Резюме. В статье приведен анализ младенческой смертности от внутриутробных инфекций в Витебской области за период 2009-2011 гг. и подробный анализ течения беременности и родов у матерей умерших детей. Обращается внимание на высокий процент хронических воспалительных заболеваний, особенно мочевыводящих путей, у этих женщин. На основании анализа протоколов патогистологического исследования доказана важная роль TORCH-инфекций, урогенитальных инфекций в развитии заболеваний плода и плаценты. Отдельное внимание уделено роли *U. urealiticum* в реализации бронхолегочной дисплазии у маловесных новорожденных.

Проанализированы основные недостатки и врачебные ошибки ведения беременных с различной инфекционной патологией и на основании этого предложены основные пути снижения младенческой смертности от внутриутробных инфекций.

Ключевые слова: *младенческая смертность, внутриутробные инфекции, беременность, урогенитальные инфекции, бронхолегочная дисплазия.*

Abstract. The article presents the analysis of infant mortality from intrauterine infections in Vitebsk region for the period 2009-2011 as well as the detailed analysis of pregnancy course and delivery in mothers of dead children. The attention is drawn to the high percentage of chronic inflammatory diseases, particularly of the urinary tract in these women. On the basis of pathohistological investigations protocols analysis the important role of TORCH-infections and urogenital infections in the development of diseases of the fetus and placenta has been proved. Special attention is paid to the role of *U. urealiticum* in the occurrence of bronchopulmonary dysplasia in low-birth-weight infants.

The analysis of the main drawbacks and medical errors in the management of pregnant women with various infectious diseases has been made and on the basis of its results the ways of reducing infant mortality from intrauterine infections have been proposed.

Инфекционная патология плода и новорожденного является одной из ведущих медико-социальных проблем современного акушерства и перинатологии. Остал-

ся позади оптимизм 70-80-х годов, когда казалось, что победа над инфекциями будет радикальной. В настоящее время мы все склонны считать, что роль микроорганизмов в патологии человека универсальна [1]. Научно-технический прогресс, эра антибиотиков, урбанизация и в целом экологические проблемы в жизни современного общества привели к ус-

*Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии.
Тел. раб.: 8 (0212) 23-01-07 – Арестова И.М.*

корению эволюционных изменений и в популяциях микроорганизмов [3]. Появление новых возбудителей, вызывающих серьезные заболевания человека, возвращение старых болезней, которые считались побежденными, проблема резистентности возбудителей к лекарственным препаратам привели к заметному росту инфекций в структуре заболеваемости современных людей. Эта общая тенденция нашла отражение и в структуре акушерской и перинатальной патологии [3]. Так, например, при ВУИ мертворождаемость достигает 14,9-16,8%, а ранняя неонатальная заболеваемость колеблется от 5,3 до 27,4% (Braun U. et al., 2005, Dong Z. et al., 2007). Прогресс методического уровня научных исследований, разработка и внедрение в акушерскую практику современных биотехнологий позволили открыть новые аспекты этиологии и патогенеза, реализовать итоги научных исследований в диагностике и профилактике внутриутробных инфекций (ВУИ) [4].

Среди причин перинатальной и младенческой смертности ведущее место занимают внутриутробные инфекции (ВУИ) [1].

Доля ВУИ в структуре перинатальной смертности в нашей стране составляет почти 20%, вместе с тем трансплацентарное инфицирование плода считается одной из наиболее вероятных причин 80% врожденных пороков

развития, которые, в свою очередь, составляют около 30% всех смертей детей до 1 года [6].

Негативное влияние инфекций, перенесенных женщиной во время беременности, на состояние плода и новорожденного доказано во многих работах.

Причем, как свидетельствуют данные литературы, только у 10% беременных инфекция имеет яркие клинические симптомы, что позволяет вовремя ее диагностировать и лечить. У большинства женщин она протекает скрыто, субклинически, а если еще учесть и физиологическую иммуносупрессию во время беременности, то становится понятным, почему такое невыраженное течение инфекции может привести к тяжелым последствиям как для матери, так и для плода [5]. Следует отметить, что не существует зависимости между тяжестью инфекционного процесса у матери и у плода. То есть легкая, бессимптомная, скрытая инфекция у беременной (особенно это касается хронических вирусных инфекций) может привести к тяжелым поражениям у плода вплоть до фатального исхода [4]. Так, по данным разных авторов, первичное инфицирование во время беременности увеличивает риск поражения плода на 30-50%, у 10-15% инфицированных детей отмечается манифестная форма заболевания, приводящая в

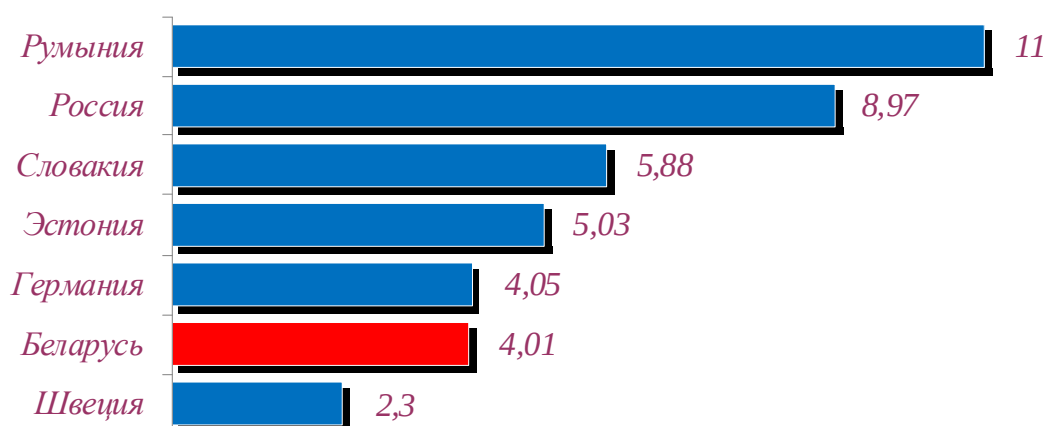


Рис. 1. Показатели младенческой смертности в Беларуси и некоторых странах Европы % (Европейское региональное бюро ВОЗ, 2008).

80% случаев к тяжелым соматическим заболеваниям [8]. Поэтому своевременное и адекватное лечение любых проявлений инфекции у беременной, профилактика и коррекция ФПН становятся патогенетически оправданными мероприятиями профилактики перинатальных и младенческих потерь.

Целью данного исследования явилось:

- анализ частоты и причин перинатальных заболеваний плода и потерь при внутриутробных инфекциях за 2009-2011 годы в Витебской области;
- выяснение роли *U. urealyticum* в реализации бронхолегочной дисплазии у маловесных новорожденных.

Методы

Нами проанализирована динамика перинатальных потерь от ВУИ в Витебской области за период 2009-2011 годы (рис. 2), а также структура этой смертности (рис. 3) по отчетным документам здравоохранения. Более подробно были проанализированы медицинские документы 46 новорожденных детей, которые умерли в разных медицинских учреждениях Витебской области в течение данного времени: истории родов матерей, амбулаторные карты беременных, истории новорожденных, истории болезни детей (в случаях их лечения в детских больницах) и протоколы вскрытия умерших детей.

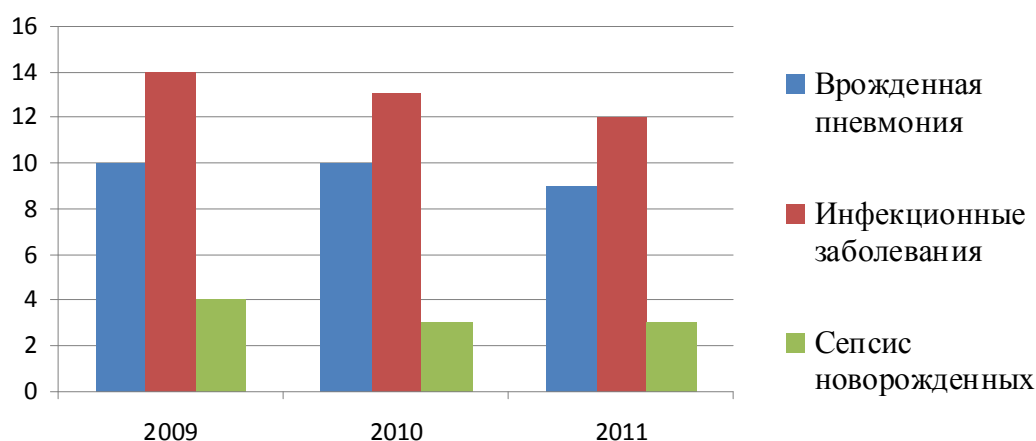


Рис. 2. Структура смертности новорожденных от ВУИ за 2009-2011 гг. по Витебской области (абсолютное число).

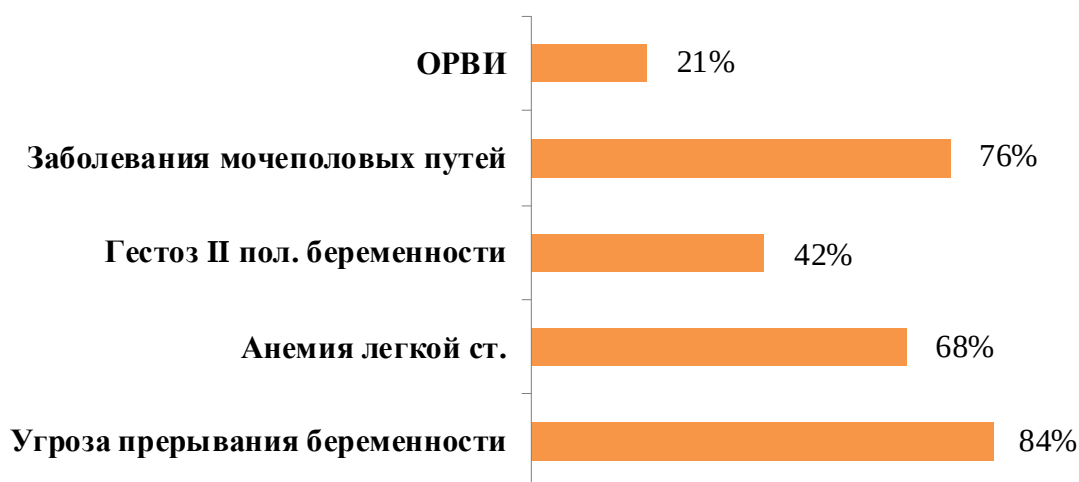


Рис. 3. Структура осложнений во время беременности.

Результаты и обсуждение

Как следует из рисунка 2, за период 2009-2011 гг. смертность новорожденных от ВУИ в Витебской области остается достаточно высокой. За этот период в области умерло 69 младенцев. При этом вызывает большую тревогу тот факт, что среди умерших детей 48 (68,81%) были доношенными, а 21 (31,19%) — недоношенными. В структуре этой смертности преобладала врожденная пневмония — 38%, инфекционные заболевания (TORCH-инфекции, микоплазмоз) составили 50%, сепсис новорожденных — 13% (рис. 2), что свидетельствует о необходимости разработки мероприятий по предупреждению младенческой смертности от этих причин.

При анализе медицинских документов 44 новорожденных детей, которые умерли в разных лечебных учреждениях Витебской области в 2009-2011 годах, амбулаторных карт беременных и историй родов матерей было выявлено, что из 44 родильниц состояли на учете в женских консультациях только 38 женщин (86%), 6 женщин (14%) не состояли на учете, и у них беременность была нежеланной, т.е. практически каждый третий из погибших детей был нежеланным. Роды были первыми у 28 женщин (63,7%), из них у 17 была первая беременность и у 11 женщин — повторная беременность; повторными роды были у 16 женщин (36,3%). Из 44 новорожденных в срок родились 24 ребенка, преждевременно — 20; все дети родились живыми. Во всех 12 случаях нежеланных беременностей роды были преждевременными, все новорожденные имели признаки тяжелой ВУИ, которая привела к полиорганной недостаточности, и как результат — к смерти детей. При анализе 38 случаев желанных беременностей, при которых женщины состояли на учете в женских консультациях и находились под регулярным наблюдением акушеров-гинекологов, выявлено следующее. У всех 38 пациенток беременность протекала с осложнениями (рис. 3): по поводу угрозы прерывания в разные сроки беременности проходили лечение в стационаре 30 женщин (79%); анемия легкой и средней степени наблюдалась у 26 (68%); ОРВИ во время беременности пе-

ренесли 8 пациенток (21%); гестоз второй половины беременности — 16 женщин (42%). Особое внимание обращает на себя высокий процент заболеваний мочеполового тракта у этих женщин — 29 из 38 беременных (76%) перенесли пиелонефрит, или пиелостит, или пиелит во время данной беременности.

В последние годы, при определенном прогрессе в неонатальной интенсивной помощи, возрос интерес к *U. urealyticum*, в связи с возможной ролью этого возбудителя в перинатальной смертности и заболеваемости. В отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных нами проводилось скрининговое обследование маловесных детей по определению *U. urealyticum* в респираторном тракте с целью выявления связи между нахождением данного возбудителя и повышенным риском реализации ранней пневмонии и тяжелой бронхолегочной дисплазии.

В ходе проведенной работы было обследовано 98 маловесных новорожденных, у матерей которых во время данной беременности была диагностирована урогенитальная уреоплазменная инфекция. Матерям данных детей, в зависимости от инфекции, была проведена терапия, в разные сроки беременности, согласно протоколу (Антибактериальная терапия: джозамицин 500 мг 3 р/сутки, азитромицин 1,5 г.).

U. urealyticum была выделена в 50% случаев (47 из 94 детей с проявлениями бронхолегочной дисплазии различной степени тяжести). При этом у 79% (37) *U. urealyticum*-положительных детей, возбудитель определялся при заборе аспиратов в первые сутки жизни, а у остальных — на 3-5 сутки. При сравнении *U. urealyticum*-негативных и *U. urealyticum*-положительных групп обследованных не было отмечено достоверных различий по срокам рождения, весу при рождении, частоте родового излития околоплодных вод и наличию перинатальной гипоксии. Все обследованные дети имели клинические проявления РДС, требовавшего различных режимов ИВЛ и различной по длительности дополнительной оксигенации. Рентгенологические признаки пневмонии в течение первой недели жизни определялись у 37,2% (35) обследованных детей. В группе новорожденных с реализацией пневмонии в этом воз-

расте *U.urealyticum* была обнаружена в 71,4% (25). Процент новорожденных с признаками пневмонии был значительно выше в группе *U.urealyticum*-положительных детей в сравнении с группой *U.urealyticum*-негативных (53,1% и 21,2% соответственно). Длительность оксигенотерапии в группе *U.urealyticum*-положительных новорожденных значительно превышала таковую в группе *U.urealyticum*-негативных ($35,6 \pm 4,2$ и $16,4 \pm 2,1$ дней соответственно). Из 94 обследованных новорожденных 12 имели летальный исход в течение первых 7 дней жизни: 7 в группе *U.urealyticum* положительных и 5 *U.urealyticum* негативных. У *U.urealyticum*-положительных новорожденных рентгенологические признаки ранней бронхолегочной дисплазии выявлялись в 22,5%, у *U.urealyticum*-негативных — в 2,3%. Риск сохраняющейся зависимости от дополнительных дотаций кислорода в постконцептуальном возрасте 36 недель в группе *U.urealyticum* положительных детей был в 11 раз выше, чем в группе *U.urealyticum* негативных. Таким образом, выделение *U.urealyticum* из респираторного тракта маловесных новорожденных напрямую коррелировало с реализацией ранней пневмонии и формированием бронхолегочной дисплазии.

Таким образом, проведенный нами анализ младенческой смертности от внутриутробных инфекций позволил выявить решающее влияние инфекций во время беременности матери и сделать вывод о необходимости своевременного и адекватного лечения любой инфекции, в том числе и TORCH, на уровне как женской консультации, так и акушерского стационара. Только при таких условиях мы можем надеяться на снижение младенческой смертности от внутриутробных инфекций.

При анализе недостатков, которые имели место в лечении и ведении беременных на разных уровнях оказания помощи, выявлены следующие, встречающиеся наиболее часто.

- 1) Недостаточная терапия генитальных инфекций и гнойно-воспалительных заболеваний во время беременности.

- 2) Недооценка роли TORCH-инфекции в развитии генерализованных форм ВУИ.

- 3) Неполноценная терапия беременных с УГИ, обусловленными микоплазмозом.

В связи с результатами проведенного исследования мы считаем целесообразным предложить следующие алгоритмы диагностики и терапии генитальных инфекций у женщин.

Диагностический минимум вирусных и бактериальных инфекций:

Синдром врожденной краснухи: у матери - серологическое исследование крови методом ИФА для определения титров IgM, IgG к вирусу краснухи. У ребенка - обнаружение вируса, вирусных антигенов (ПЦР) или нуклеиновой кислоты в биоптатах ворсин хориона, в амниотической жидкости. ПЦР-обнаружение вируса краснухи (ротоглотка, моча). Определение специфического IgM+ в сыворотке крови. Рост уровня IgG в первые месяцы жизни.

Врожденная цитомегаловирусная инфекция: у матери - ПЦР для выявления генома вируса. Серологическое исследование (ИФА для определения титра IgM, IgG). У ребенка - обнаружение ДНК вируса в амниотической жидкости. ПЦР-обнаружение вируса ЦМВ (слюна, моча). Определение специфического IgM+ в сыворотке крови. Рост уровня IgG в первые месяцы жизни.

Врожденная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса [Herpes simplex]: у матери - ПЦР для выявления генома вируса. Серологическое исследование (ИФА для определения титра IgM, IgG). У ребенка - ПЦР-обнаружение ДНК вируса ВПГ (слюна, моча). Определение специфического IgM+ в сыворотке крови. Рост уровня IgG. При выявлении у ребенка антигена ВПГ или антител класса М при уровне антител класса G, более высоком, чем у матери, следует диагностировать неонатальный герпес. В случае обнаружения IgM или 3-4-х кратного возрастания титра IgG следует также диагностировать неонатальный герпес.

Урогенитальный хламидиоз: у матери - культуральное исследование, ПЦР, ПИФ. Материал: цервикальный соскоб, из уретры, конъюнктивы, задняя стенка глотки, осадок мочи. У ребенка - результаты обследования матери. Мазок из конъюнктивы глаз (на 1-3, 5-7, 10-14 сутки после родов) ПИФ, ПЦР, определение титра хламидийных антител методом ИФА. Гистология плаценты.

Урогенитальный микоуреаплазмоз: у матери - ПЦР для предварительной постановки диагноза, посев с определением КОЕ/мл (обнаружение возбудителя в исследуемом материале в количестве более 10^4 КОЕ/мл – наличие инфекционного процесса). Материал: слизь цервикального канала, из уретры. У ребенка - результаты обследования матери ПЦР, культуральное и серологическое исследования. Гистология плаценты.

Терапия основных ВУИ:

Синдром врожденной краснухи: у матери - введение нормального человеческого иммуноглобулина или иммуноглобулина с высоким содержанием антител против краснухи по 250 мг, курс лечения 6 инфузий, 1500 мг препарата как можно раньше после серологической верификации диагноза, через 3-4 дня – дополнительно 1500 мг). Во 2 и 3 триместрах беременности дополнительно - интерферон альфа-2 с таурином 250 000 МЕ в виде вагинальных суппозитория 2 раза в день 10 дней. У ребенка - введение нормального человеческого иммуноглобулина или антикраснушного иммуноглобулина. Человеческий Ig – по 25 мл, курс лечения 3-5 инфузий (1500 мг препарата как можно раньше после серологической верификации диагноза, через 3-4 дня – дополнительно 1500 мг).

Врожденная цитомегаловирусная инфекция: у матери - при доказанном первичном инфицировании (пороки развития) – прерывание беременности. Во 2 и 3 триместрах беременности - циклоферон. Специфический иммуноглобулин (цитатект – по 5 мл 2 раза в неделю 14 дней). Антицитомегаловирусный человеческий иммуноглобулин по 3 мл внутримышечно 1 раз в 3 дня 4-5 инъекций. Курсы метаболической терапии. ЭЛОК. Плазмаферез. У ребенка - препаратом выбора для этиотропного лечения врожденной ЦМВИ является цитотект - специфический гипериммунный антицитомегаловирусный иммуноглобулин для внутривенного введения. При манифестных формах цитомегаловирусной инфекции цитотект назначается: по 2 мл/кг/сутки с введением через 1 день, на курс - 3-5 введений или по 4 мл/кг/сутки с введением через каждые 3 дня - в 1-й день терапии, на 5-й и на 9-й день терапии. В

дальнейшем суточная доза снижается до 2 мл/кг/сутки и, в зависимости от клинической симптоматики и активности инфекционного процесса, цитотект вводится еще 1-3 раза с тем же интервалом (при помощи перфузионного насоса со скоростью не более 5-7 мл/час).

Врожденная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса [Herpes simplex]: у матери - в I триместре беременности применение стимуляторов неспецифического иммунитета растительного происхождения (женьшень, эхиноцея), витамины группы В, аскорбиновая кислота, витамин Е по 200 мг в сутки. При наличии высыпаний – обработка высыпаний раствором бриллиантовой зелени, гелем «Эпиген». С 10-й недели - интерферон альфа-2 с таурином 250 000 МЕ в виде вагинальных суппозитория 2 раза в день 10 дней. Во 2 триместре беременности в 28-30 недель или при наличии манифестных симптомов – противовирусная терапия (ацикловир, валацикловир). Курсы метаболической терапии. В 3 триместре беременности - за 2 недели до родов или при наличии манифестных симптомов – противовирусная терапия (ацикловир, валацикловир). Применение стимуляторов неспецифического иммунитета растительного происхождения (женьшень, эхиноцея), витамины группы В, аскорбиновая кислота, витамин Е по 200 мг в сутки. При наличии высыпаний – обработка высыпаний раствором бриллиантовой зелени, гелем «Эпиген», мазью ацикловир 5% 4-5 раз в день. У ребенка - при всех формах неонатальной герпетической инфекции показана специфическая противовирусная терапия. У новорожденных при локализованных формах заболевания применяют ацикловир внутривенно в дозе 45 мг/кг/сут, при генерализованной инфекции и менингоэнцефалите - в дозе 60 мг/кг/сут. Длительность лечения ацикловиром зависит от формы неонатального герпеса. При вовлечении в патологический процесс кожи и слизистых оболочек в случае внутривенного введения ацикловира дополнительное использование препаратов ацикловира местного действия не является необходимым. При генерализованной форме инфекции в комплексной терапии новорожденных, в том числе недоношенных де-

тей, могут быть использованы стандартные внутривенные иммуноглобулины, а также интерферон альфа-2 с таурином 250 000 МЕ в виде вагинальных суппозиторий 2 раза в день 10 дней.

Урогенитальный хламидиоз: у матери - задача лечения – предупредить инфицирование плода. Антибактериальная терапия – джозамицин, азитромицин. Метаболическая терапия – витамин Е (растительного происхождения), метионин, фолиевая кислота. Восстановление биоценоза влагалища – лекарственные средства, содержащие культуры бактерий (вагинальный пробиотический комплекс (*L.acidophilus*, эстриол, лактоза) или продукты жизнедеятельности бактерий. Коррекция маточно-плацентарного кровотока – аскорбиновая кислота, депротеинизированный гемодериват из крови молочных телят, сухой (водный) экстракт свежих листьев артишока полевого, эссенциале, канефрон Н. Местное лечение: интравагинальное введение 2% крема «Далацин». У ребенка - препаратами выбора у являются: эритромицин 20-50 мг/кг/сутки; спирамицин 100 мг/кг/сутки (на 3 капельные инфузии); азитромицин 5-10 мг/кг 1 раз в день.

Урогенитальный микоплазмоз: у матери - задача лечения – предупредить инфицирование плода. Антибактериальная терапия – джозамицин, азитромицин. Метаболическая терапия – витамин Е (растительного происхождения), метионин, фолиевая кислота. Восстановление местного иммунного статуса - иммуноглобулин 0,5-12 г (флаконы с лиофилизированным порошком) в/м или в/в. Доза и курс лечения – индивидуально. Интерферон 150000-1000000 МЕ в составе препаратов для вагинального и ректального введения (суппозитории). Курс – 5-10 дней, повторные курсы по показаниям. Восстановление биоценоза влагалища – лекарственные средства, содержащие культуры бактерий (вагинальный пробиотический комплекс - *L.acidophilus*, эстриол, лактоза) или продукты жизнедеятельности бактерий. Коррекция маточно-плацентарного кровотока – аскорбиновая кислота, депротеинизированный гемодериват из крови молочных телят, сухой (водный) экстракт свежих листьев артишока полевого, эссенциале, канефрон Н.

Заключение

Исходя из вышеизложенного основными путями снижения младенческой смертности от внутриутробных инфекций мы считаем следующие.

1. Своевременное выявление и адекватное лечение любых генитальных инфекций и гнойно-воспалительных заболеваний во время беременности.

2. При УГИ беременных, обусловленных микоплазмозом, антибактериальную терапию целесообразно дополнять иммуномодулирующей терапией, направленной на восстановление местного иммунного статуса.

Литература

1. Шунько, Э.Э. Факторы перинатального риска і актуальні проблеми сучасної неонатології / Э.Э. Шунько // Мед. всесвіт. – 2002. – №1-2. – С. 3–7.
2. Актуальные проблемы перинатологии по материалам анализа младенческой смертности в г. Киеве за 2002-2003 гг. / Л.В. Ковинько [и др.] // Соврем. педиатрия. – 2004. – № 3. – С. 11–15.
3. Цинзерлинг, В.А. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений): практ. рук. / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова. – СПб.: Элбиз СПб, 2002. – 352 с.
4. Сидорова, И.С. Диагностика и лечение внутриутробной инфекции в различные периоды беременности / И.С. Сидорова, И.О. Макаров, С.М. Воеводин // Акуш. и гинекол. – 2004. – № 2. – С. 40–45.
5. Охотникова, И.М. Значение внутриутробной вирусной инфекции в органной патологии детей грудного возраста / И.М. Охотникова, В.А. Агейкин, Л.С. Лозовская // Мед. науч. и учеб.-метод. журн. – 2001. – № 5. – С. 81–87.
6. Врожденные пороки развития. Пренатальная диагностика и тактика / под ред. Б. М. Петриковского, М.В. Медведева, Е.В. Юдиной. – М.: РАВУЗДПГ: Реальное время, 1999. – 325 с.
7. Шарапова, О.В. Проблемы инфекционной заболеваемости в России в новом тысячелетии / О.В. Шарапова // Педиатрия. – 2004. – № 4. – С. 4–6.
8. Юлиш, Е.И. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей / Е.И. Юлиш, А.П. Волосовец. – Донецк: Регина, 2005. – 216 с.

Поступила 06.04.2012 г.

Принята в печать 04.06.2012 г.

ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВотоКА ПРИ ПЛАЦЕНТИТАХ

ФОМИНА М.П.

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

Резюме. Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей плацентарного кровотока при плацентитах различного генеза на основе применения 3D энергетического доплеровского картирования. 3D энергетическое доплеровское картирование плацентарного кровотока с определением его параметров (индекс васкуляризации и кровотока, поточно-васкуляризационный индекс) выполнили у 72 женщин с плацентитом и 32 пациенток с физиологическим течением одноплодной беременности в сроки 35–38 недель. Результаты исследования показали, что воспаление плодовой и материнской частей плаценты характеризуется гиповаскуляризацией. Распространённое воспаление плаценты ассоциировалось с одновременным обнаружением гипо- и гиперваскуляризации в различных зонах плаценты. Минимальные изменения индексов васкуляризации и кровотока выявлены при воспалении плодовой части плаценты, выраженные изменения этих индексов обнаружены при распространённых плацентитах. Таким образом, 3D энергетическое доплеровское картирование плацентарного кровотока является методом ранней диагностики нарушений плацентарной гемодинамики, который может применяться не только для прогнозирования состояния плода и новорождённого, но и для своевременного назначения терапии по улучшению плацентарной перфузии.

Ключевые слова: плацентарный кровоток, 3D энергетическое доплеровское картирование.

Abstract. The aim of this study was to investigate the characteristics of placental blood flow in placental inflammation of different origin by means of 3D power Doppler imaging. 3D power Doppler imaging of placental blood flow with the determination of its parameters (vascularization index, flow index, flow vascularization index) was performed in 72 patients with placentitis and 32 women with physiological single pregnancies at 35–38 weeks time. The results of the investigation showed that the decidua and chorionic inflammation of the placenta was characterized by hypovascularization. The generalized inflammation of the placenta was associated with the simultaneous detection of hypo- and hypervascularization in different placental zones. Minimal changes in the vascularization and blood flow indices were revealed in the chorionic placental inflammation, marked changes in these indices were found in generalized placentitis. Thus, 3D power Doppler imaging of placental blood flow is a method of early diagnosis of placental hemodynamic disturbances, which can be used not only for prediction of the fetus and newborn condition, but also for the timely administration of therapy aimed at the improvement of placental perfusion.

Актуальной проблемой современного акушерства является воспаление плаценты (плацентит), которое может быть

вызвано неинфекционными факторами (появлением мекония в амниотической полости, изменение рН околоплодных вод) и инфекционными агентами (вирусы, бактерии, простейшие, грибы). Плацентит вызывает повреждение плаценты, обуславливая плацентарные нарушения с исходом в плацентарную недостаточность, гипоксию плода, синдром задержки роста плода,

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ПК. Тел. раб.: 8 (0212) 27-23-51, e-mail: maryna-fomina@yandex.ru – Фомина М.П.

внутриутробное инфицирование и гибель плода. Кроме того, повреждённая плацента депонирует лекарственные препараты, что на фоне нарушения фетальной гемодинамики обуславливает токсическое действие на плод.

Патоморфологические критерии воспаления плаценты включают лейкоцитарную инфильтрацию, расстройства кровообращения (тромбоз межворсинчатого пространства, воспалительные инфаркты, ишемия при спадении капилляров концевых ворсин, полнокровие, отёк стромы ворсин), альтерацию (дистрофия, некробиоз, десквамация эпителия и стромы), продуктивные изменения (гиперцеллюлярность стромы) [1]. По локализации в плаценте различают следующие варианты воспаления [2]:

- Базальный децидуит (воспаление базальной пластинки) проявляется лейкоцитарной инфильтрацией, дистрофией децидуальных клеток, некрозами и пролиферативными изменениями стенок спиральных артерий и соответствующих вен.

- Интервиллзит (воспаление в межворсинчатом пространстве) может быть субхориальный (под хориальной пластинкой в виде полосы скопления лейкоцитов и фибрина), центральный (в отдалении от хориальной и базальной пластинок), базальный (локализуется непосредственно над базальной пластинкой).

- Виллузит (воспаление ворсин) может быть терминальный (поражение терминальных ворсин) и стволовой (поражение стволовых ворсин).

- Плацентарный хориоамнионит (воспаление хориальной пластинки) часто сочетается с субхориальным интервиллзитом и ангиитами ветвей сосудов пуповины.

В настоящее время известно, что нарушение показателей маточно-плацентарного кровотока может быть не только следствием аномалий развития и прикрепления пуповины, но и результатом неполноценной плацентации, патологических изменений сосудов ворсин плаценты [3, 4]. Несмотря на значительный резерв компенсаторно-приспособительных реакций плаценты, при поражении более 70% плацентарных сосудов регистрируются патологические значения индекса резистентности (ИР) артерии пуповины, что определяет невысокую чувстви-

тельность данного диагностического теста (67,2%) [5]. Таким образом, патологические изменения показателей плацентарной гемодинамики могут предшествовать нарушению кровотока в артерии пуповины [3]. В связи с этим одним из наиболее перспективных методов ранней диагностики нарушений функционального состояния плаценты является 3D энергетическое доплеровское картирование плацентарного кровотока, позволяющее *in vivo* детализировать архитектуру сосудистого русла плаценты [6, 7]. Поскольку современная литература не содержит сведений об особенностях трёхмерной ультразвуковой симптоматиологии плацентита, то актуальным является определение критериев воспалительного повреждения плаценты по данным 3D энергетического доплеровского картирования плацентарного кровотока.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей плацентарного кровотока при плацентитах различного генеза на основе применения 3D энергетического доплеровского картирования.

Методы

Исходы родов были проанализированы у 72 родильниц с плацентитом (основная группа) в возрасте $27,3 \pm 2,25$ лет, которые на протяжении гестации неоднократно были госпитализированы в стационар, а в 35 – 38 недель беременности поступали в роддом для планового родоразрешения. Основную группу разделили на 3 подгруппы по локализации и распространённости воспаления в плаценте в соответствии с результатами морфологического исследования последа: подгруппа I включала 22 (30,6%) женщины с преимущественным воспалением плодовой части плаценты (интервиллзит, виллузит, плацентарный хорионит), подгруппа II – 33 (45,8%) пациентки с воспалением материнской части плаценты (базальный децидуит), подгруппа III – 17 (23,6%) женщин с тотальным поражением плаценты (базальный децидуит, интервиллзит, виллузит, плацентарный хорионит).

В качестве группы сравнения обследованы 32 беременные в 35 – 38 недель с физиологическим течением одноплодной беременности, отсутствием морфологических маркёров

воспаления в плаценте, родившие здоровых доношенных детей. Возраст беременных группы сравнения не отличался от основной группы ($26,0 \pm 3,18$ лет).

Всем пациенткам в сроке 35 – 38 недель гестации проведено трансабдоминальное ультразвуковое исследование плода с плацентографией и плацентометрией в В-режиме, цветное доплеровское картирование с доплерометрией (маточные артерии, артерия пуповины) на аппарате Voluson 730 Expert. Степень нарушения маточно-плацентарного кровотока в сосудах оценивали на основании полученных индексов резистентности (ИР) по нормативным таблицам [8] в соответствии с классификацией нарушений маточно-плацентарного кровотока [9].

Объёмную реконструкцию плацентарного кровотока выполняли в режиме 3D энергетического доплеровского картирования с получением пяти гистограмм (центральная, две парацентральные и две краевые зоны плаценты) при локализации плаценты по передней и боковым стенкам матки. В случаях расположения плаценты по задней стенке матки, когда доступными оказывались только отдельные зоны, оценивали визуализируемую часть плаценты.

Количественную оценку кровотока выполняли в программе Vocal (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis) с определением индекса васкуляризации (VI), отражающего процентное содержание сосудистых элементов в интересующем объёме плацентарной ткани, индекса кровотока (FI), отражающего среднюю интенсивность кровотока, поточно-васкуляризационного индекса (VFI), отражающего количество крови, проходящей через данный объём.

Гистоморфологическое исследование последов проводилось по стандартной методике формалиновой фиксации. Приготовленные из парафиновых блоков срезы окрашивали традиционными гистологическими красками (гематоксиин, эозин).

Статистический анализ выполняли на персональном компьютере с использованием стандартного пакета программ SPSS «Statistica» для Windows XP, версия 6.0. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием методов непараметрической статистики. Характеристики выборок представле-

ны в виде медианы (Me) и квартилей (25% – 75%). Для оценки межгрупповых различий применяли U-критерий Манна-Уитни и χ^2 -квадрат. Различие между группами считали достоверным при $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$.

Результаты и обсуждение

Все пациентки основной группы в отличие от группы сравнения на протяжении гестации были неоднократно госпитализированы в стационар с угрозой прерывания – 43,1% ($p < 0,0003$), гестационным пиелонефритом – 25,0% ($p < 0,04$), задержкой роста плода – 11,1% ($p > 0,05$), аномальным количеством околоплодных вод (много- и маловодие) – 25,0%, ($p < 0,05$), истмико-цервикальной недостаточностью – 4,2% ($p > 0,05$) женщин. Во время беременности в 27,8% ($p < 0,02$) случаев в основной группе проводилась антибактериальная терапия по поводу урогенитальных инфекций (хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, трихомониаз, кандидоз). В основной группе отмечена высокая частота встречаемости вредных привычек (курение, употребление алкоголя во время беременности) – в 19,4% ($p > 0,05$).

Анализ паритета беременности и родов в исследуемых группах показал, что в основной группе первобеременные и первородящие женщины встречались в 2 раза чаще, чем в группе сравнения (табл. 1), что возможно объясняется незапланированной беременностью с отсутствием прегравидарной подготовки у пациенток основной группы.

В исследуемых группах при рутинном ультразвуковом исследовании в В-режиме были выявлены неспецифические эхографические маркёры внутриутробного инфицирования [10], причём в основной группе достоверно чаще встречалось только аномальное количество околоплодных вод (много- и маловодие), «толстая» или «тонкая» плацента (табл. 2).

Цветное доплеровское картирование с доплерометрией в основной группе выявило нарушение маточно-плацентарного кровотока Ia степени (увеличение ИР в маточных артериях выше 95% для соответствующего срока гестации) в отличие от группы сравнения (23,6% и 16,7% соответственно, $p > 0,05$). Нарушение ма-

Таблица 1

Распределение обследованных женщин по паритету беременности и родов

Паритет	Основная группа (n = 72)	Группа сравнения (n = 32)
Первобеременные	41 (56,9%)*	9 (28,1%)
Повторнобеременные	31 (43,1%)*	23 (71,9%)
Первородящие	55 (76,4%)*	13 (40,6%)
Повторнородящие	17 (23,6%)*	19 (59,4%)

Примечание: Достоверность различий с контрольной группой (* $p < 0,001$) по критерию χ^2 .

Таблица 2

Частота выявления эхографических маркёров внутриутробного инфицирования в исследуемых группах

Эхографические маркёры внутриутробного инфицирования	Основная группа (n = 72)	Группа сравнения (n = 32)
Гиперэхогенные включения в плаценте	42 (58,3%)	17 (53,1%)
Аномальное количество околоплодных вод (много- и маловодие)	18 (25,0%)*	0
Утолщение или истончение плаценты	15 (20,8%)**	3 (9,4%)
Несоответствие степени зрелости плаценты сроку гестации	10 (13,9%)	3 (9,4%)
Задержка роста плода	8 (11,1%)	0
Вентрикуломегалия у плода	5 (6,9%)	0
Амниотические тяжи	1 (1,4%)	0

Примечание: Достоверность различий с контрольной группой (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$) по критерию χ^2 .

точно-плацентарного кровотока II степени (одновременное увеличение ИР в маточных артериях и артерии пуповины выше 95% для соответствующего срока гестации) регистрировали только в основной группе в 5,6% случаев.

При анализе гистограмм плацентарного кровотока в основной группе и группе сравнения определены индексы объёмного кровотока в разных зонах плаценты (табл. 3).

Объёмный плацентарный кровоток в подгруппе I характеризовался гиповаскуляризацией центральной и парацентральных зон (снижение VI в 1,5 раза) с увеличением индекса кровотока на 30% в центральной зоне и снижением интенсивности парацентрального кровотока на 30%. При этом индексы объёмного плацентарного кровотока краевых зон не отличались от таковых группы сравнения ($p > 0,05$).

Объёмный плацентарный кровоток в подгруппе II характеризовался гиповаскуляризаци-

ей (снижение VI в 3,3 раза), причём у 10 (30,3%) беременных визуализировали аваскулярные краевые зоны ($p < 0,05$). В центральной и парацентральных зонах регистрировались разнонаправленные изменения интенсивности кровотока с преобладанием сниженных индексов кровотока (снижение FI более чем на 25% в 69,7% случаев). Напротив, изменений интенсивности плацентарного кровотока в краевых зонах не выявили.

Распространённые плацентиты (подгруппа III) характеризовались наиболее выраженными нарушениями объёмного плацентарного кровотока в виде гиперваскуляризации (58,8% случаев) и гиповаскуляризации (41,2% случаев) с разнонаправленными изменениями индекса кровотока, причем отмечалось преобладание повышенных индексов кровотока (увеличение FI более чем на 30% в 58,8% случаев). У 5 (29,4%) беременных под-

Таблица 3

Индексы объёмного плацентарного кровотока у беременных исследуемых групп

Зоны плаценты	Индексы объёмного плацентарного кровотока	Основная группа (n = 72)			Группа сравнения (n = 32)
		Подгруппа I (n = 22)	Подгруппа II (n = 33)	Подгруппа III (n = 17)	
Центральная	VI, %	8,1 (5,9; 10,3)	3,8 (1,5; 5,7)*	10,5 (7,8; 13,9)	12,2 (8,6; 15,0)
	FI	57,7 (45,6; 64,0)	42,7 (39,3; 45,7)	50,3 (46,1; 57,4)	44,4 (40,8; 48,8)
	VFI	3,7 (1,9; 6,5)	2,5 (1,3; 4,8)*	4,8 (3,2; 6,9)	5,2 (3,4; 7,5)
Парацентральные	VI, %	8,4 (5,1; 12,1)	4,0 (2,1; 6,0)*	11,2 (8,0; 16,4)	12,0 (7,1; 19,4)
	FI	32,8 (28,9; 45,6)	39,8 (35,6; 44,0)	49,6 (43,7; 54,2)	43,9 (41,6; 48,7)
	VFI	3,8 (2,1; 6,2)	2,3 (1,4; 3,3)*	4,5 (3,0; 7,6)	5,2 (3,2; 8,7)
Краевые	VI, %	9,0 (4,6; 12,8)	3,7 (1,6; 4,8)*	1,8 (0,4; 3,6)*	8,8 (4,3; 13,6)
	FI	40,6 (35,8; 46,2)	39,9 (36,8; 44,3)	43,1 (39,5; 46,8)	40,3 (37,1; 48,9)
	VFI	3,5 (1,7; 7,0)	1,9 (0,6; 3,9)*	1,9 (0,4; 4,2)	3,7 (1,9; 6,7)

Примечание: Достоверность различий с контрольной группой (* $p < 0,05$) по U-критерию.

группы III визуализировали аваскулярные краевые зоны.

Анализ значений поточно-васкуляризационного индекса объёмного кровотока в центральных зонах плаценты в основной группе указывает на снижение VFI в 1,5 раза по отношению к группе сравнения. В подгруппе I поточно-васкуляризационный индекс снижен в 1,4 раза в парацентральных зонах на фоне нормативных значений в краевых зонах ($p > 0,05$). В подгруппе II VFI снижен в 2 раза в парацентральных и краевых зонах ($p < 0,05$). Минимальные изменения поточно-васкуляризационного индекса отмечаются при распространённых плацентитах (подгруппа III) в виде снижения VFI в 2 раза в краевых зонах на фоне нормативных значений в парацентральных зонах плаценты ($p > 0,05$).

В основной группе у 5 (6,9%) женщин беременность завершилась преждевременными родами, у 67 (93,1%) – срочными родами. Преждевременное излитие околоплодных вод было отмечено у каждой 5-й женщины из основной

группы. У 15 (20,8%) пациенток выполнено кесарево сечение по акушерским показаниям. Средняя масса новорождённых в подгруппе I составила 3325 ± 267 г, в подгруппе II – 2840 ± 133 г, в подгруппе III – 3571 ± 289 г.

Исходы для новорождённых: здоровые дети родились у 55 (76,4%) женщин, маловесными к сроку гестации были 8 (11,1%) детей, инфекция, специфичная для перинатального периода выявлена у 3 (4,2%) новорождённых, перинатальное ишемически-гипоксическое поражение центральной нервной системы – у 17 (23,6%).

При гистологическом исследовании последов в подгруппах I и II, кроме интервиллэзита, виллузита, плацентарного хорионита, базального децидуита, выявлены выраженные расстройства кровообращения (кровоизлияния, инфаркты, тромбоз межворсинчатого пространства) и дистрофические процессы (фибриноидный некроз ворсин, истончение хориальной пластинки) на фоне отсутствия или слабой вы-

раженности компенсаторных реакций. Продуктивный эндovasкулит сосудов ворсин сопровождался сужением или облитерацией их просвета, диссоциированным созревaniem котиленонон, свидетельствуя о наличии хронической плацентарной недостаточности. В подгруппе II морфологически констатировали тромбоз межворсинчатого пространства с резким уменьшением функционирующего объёма межворсинчатого пространства в краевой зоне в 18,2% случаев. В подгруппе III кроме воспаления плаценты при морфологическом исследовании последа была выявлена гиперваскуляризация терминальных ворсин (свидетельство выраженных компенсаторных изменений в плаценте) и дистрофические изменения плаценты в виде кальцификатов в 17,7% случаев.

Заключение

1. Патологические изменения 3D показателей объёмного плацентарного кровотока свидетельствуют о начальных нарушениях плацентарной гемодинамики и инициации компенсаторных процессов в плаценте. 3D энергетическое доплеровское картирование плацентарного кровотока является методом ранней диагностики нарушений плацентарной гемодинамики и может применяться не только для прогнозирования состояния плода и новорождённого, но и своевременного назначения терапии по улучшению плацентарной перфузии.

2. Воспаление плодовой части плаценты характеризуется минимальными изменениями индексов васкуляризации и кровотока, тогда как наиболее выраженные изменения этих индексов наблюдаются при распространённых плацентитах. Минимальные изменения поточно-васкуляризационного индекса на фоне разнонаправленных сдвигов индексов васкуляризации и кровотока отражают выраженность компенсаторных изменений в плаценте, причём, чем более этот показатель приближается к нормативным значениям, тем более выражена компенсация.

3. Воспалительный процесс плодовой или материнской частей плаценты характеризуется гиповаскуляризацией, тогда как для распространённых плацентитов, когда поражаются все слои

плаценты, свойственна гипо- и гиперваскуляризация разных зон. Гиповаскуляризация плаценты выражается редукцией сосудистого русла в результате снижения темпов формирования ворсин хориона, либо облитерации просвета сосудов при тромбозах и инфарктах интервиллёзного пространства. Гиперваскуляризация плаценты возникает как компенсация в ответ на хроническую гипоксию, проявляется паретическим расширением капилляров, компенсаторным увеличением числа сосудов в ворсинах, что морфологически выражается диффузной гиперплазией и избыточной васкуляризацией плаценты.

Литература

1. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патология последа. – СПб.: ГРААЛЬ, 2002. – 448 с.
2. Лекции по патологической анатомии: Учебное пособие / Е.Д. Черствый [и др.]. – Мн.: «АСАР», 2006. – 464 с.
3. Assessment of placental vascularization by three-dimensional power Doppler «Vascular biopsy» in normal pregnancies / L.T. Merce [et al.] // Croat. Med. J. – 2005. – №46(5). – P.765–771.
4. Merce L.T., Barco M.J., Bau S. Reproducibility of the study of placental vascularization by three-dimensional power Doppler // J. Perinat. Med. – 2004. – №32. – P. 228–233.
5. Можейко Л.Ф., Тихоненко И.В., Беспальчук Т.А. Прогностические ультразвуковые признаки плацентарной недостаточности // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2011. – № 2(14). – С. 69–82.
6. Трёхмерное ультразвуковое исследование для функциональной оценки внутриплацентарной сосудистой сети / Л.И. Титченко [и др.]. // SonoAce-Ultrasound. – 2007. – №16. – С. 22–27.
7. Формирование и патология плаценты / В.И. Краснопольский [и др.]. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2007. – 112 с.
8. Ультразвуковая фетометрия: справочные таблицы и номограммы / М.В. Медведев [и др.]. – М.: Реал Тайм, 2010. – 60 с.
9. Медведев М.В., Курьяк А., Юдина Е.В. Допплерография в акушерстве. – М.: РАВУЗДПГ, Реальное время, 1999. – 160 с.
10. Мерц Э. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии: в 2 т. / Э. Мерц; пер. с англ.; под ред. А.И. Гуса. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – Т. 1: Акушерство. – 720 с.

Поступила 27.03.2012 г.

Принята в печать 04.06.2012 г.

ПРИМЕНЕНИЕ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ У ДЕТЕЙ: ОБОСНОВАННОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ

ЗУЕВА О.С.*, ЗУЕВ Н.Н.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра педиатрии ФПК и ПК,*
кафедра госпитальной хирургии с курсами детской хирургии и урологии**

Резюме. В обзоре литературы представлены обобщенные данные об обеспеченности детей и подростков основными витаминами и микроэлементами в настоящее время, приводятся важнейшие причины развития витаминной недостаточности в детском возрасте (алиментарная недостаточность, нарушение процессов ассимиляции и метаболизма и прочие). Описываются последствия для растущего организма несбалансированного по содержанию витаминов и микроэлементов ежедневного рациона, даны характеристики различных путей коррекции недостатка витаминов и микроэлементов как с помощью создания максимально сбалансированного питания и обогащения продуктов промышленного производства витаминами, так и с помощью витаминно-минеральных комплексов, которые используются с этой целью. Обосновывается важность применения поливитаминов у детей и подростков, оговариваются показания и рекомендации по выбору конкретного препарата, длительности приема витаминно-минеральных комплексов.

Ключевые слова: дети, витаминная недостаточность, поливитамины.

Abstract. This literature review presents the generalized data on vitamins and trace elements supply of children and teen-agers at the present time. There are many important reasons for the development of vitamin deficiency in children such as alimentary insufficiency, disturbances of food absorption in intestines, metabolic disorders, etc. In this article the consequences of the deficiency of vitamins and trace elements in the daily diet for a growing organism are described. The authors give characteristics of various ways to correct vitamins and trace elements deficiency both by creating maximally balanced diet, enriching manufactured food-stuffs with vitamins and by using vitamins and minerals complexes. The importance of polyvitamines use in children and teen-agers is substantiated, indications and recommendations concerning the choice of concrete preparation, duration of vitamins and minerals complex intake are also specified.

Казалось бы, более чем за столетний период с момента открытия витаминов и микроэлементов должны были быть решены все теоретические и практические вопросы, касающиеся их применения. Однако реалии не столь оптимистичны. Сегодня

не только отечественные врачи не владеют четкой методически аргументированной информацией о применении витаминов и микроэлементов, но и у ученых нет единого мнения по многим аспектам витаминологии.

Целью данной работы было изучить степень обеспеченности детского населения витаминами и микроэлементами и обосновать необходимость применения витаминно-минеральных комплексов в педиатрической практике.

Адрес для корреспонденции: Витебский район, д. Тулово, ул. Центральная, 48. Моб.тел.: +375 (29) 306-49-09 – Зуева О.С.

Совершенно очевидно, что витамины необходимы для процессов роста, поддержания нормального кроветворения и половой функции, нормальной деятельности нервной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, желез внутренней секреции, продуцирующих различные гормоны, поддержания зрения и нормальных свойств кожи. Витаминам принадлежит также исключительно важная роль в обеспечении адекватного иммунного ответа, функционировании систем метаболизма ксенобиотиков, формировании антиоксидантного потенциала организма и тем самым в поддержании устойчивости ребенка к различным инфекциям, неблагоприятным факторам внешней среды, нормальной переносимости физических и умственных нагрузок [3, 6, 9].

По мнению профессора И.М. Воронцова, витамины и микроэлементы отражают или даже просто составляют самый главный набор ключей и рычажков к управлению здоровьем и онтогенезом.

В то же время, в отечественной литературе нет публикаций о результатах двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, доказывающих эффективность витаминно-минеральных комплексов как профилактических средств, реально влияющих на состояние здоровья детей. Наряду с этим некоторые компании-производители и средства массовой информации формируют у родителей одностороннее и весьма поверхностное отношение к витаминам, которое зачастую приводит к нерациональному применению последних. Данное обстоятельство становится одной из причин возникновения «побочных эффектов», казалось бы, на жизненно важные ингредиенты, а также ухудшение состояния здоровья детей и полного отказа от применения каких-либо витаминов [9].

При этом, согласно данным специальных зарубежных исследований, проведенных отделом пороков развития и наследственных болезней Национального центра здоровья США, прием мультивитаминных комплексов непосредственно перед беременностью и в течение первых месяцев беременности может препятствовать появлению каждой 4-й несиндромальной аномалии сердца у новорожден-

ных детей. В США и Великобритании более 60% всего населения (почти 10% детей и беременных женщин) регулярно принимают витаминно-минеральные комплексы, а в России эта цифра едва достигает 5% [5, 7, 9].

Исследования, проводившиеся в разных регионах России, близкой нам по социально-экономическим параметрам, свидетельствуют о недостаточной обеспеченности здоровых детей дошкольного и школьного возраста по основным витаминам: у 80-90% детей выявлен недостаток витамина С, у 40-80% - витаминов группы В и фолиевой кислоты, более чем у 40% - витаминов А, Е и каротина. Обследование больных детей выявило дефицит витамина С у 60-70% детей, витамина В₁ – у 40-45%, В₂ – у 50-60%, Е – у 40-60% пациентов. Дисбаланс химических элементов обнаружен у 76% здоровых и больных детей, а дефицит цинка, железа, кальция – у 52%. При этом выявляемый дефицит зачастую носит характер сочетанной витаминной недостаточности. Настораживает и тот факт, что дефицит витаминов обнаруживается не только зимой и весной, но и в летне-осенние периоды, что свидетельствует о формировании у большинства населения крайне неблагоприятного круглогодичного типа полигиповитаминоза. Вызывают тревогу данные о распространенности дефицита микронутриентов у беременных и кормящих женщин, новорожденных и грудных детей [11].

Причины витаминной недостаточности

Причины витаминной недостаточности многообразны. Недостаточная обеспеченность витаминами может быть связана с алиментарной витаминной недостаточностью, в основе которой лежит нерациональное питание беременной и кормящей женщины; нерациональное питание ребенка на первом году жизни с использованием коровьего молока и неадаптированных молочных смесей; несвоевременное и недостаточное введение продуктов прикорма в питание детей грудного возраста, особенно с лимфатическим типом конституции, крупной массой тела при рождении и избыточной ежемесячной весовой прибавкой; нерацио-

нально построенным пищевым рационом и ограниченным потреблением продуктов-витаминосителей у детей дошкольного и школьного возраста; погрешностями в кулинарной обработке продуктов питания и т.д. К развитию витаминной недостаточности может приводить угнетение роста нормальной кишечной микрофлоры, продуцирующей ряд витаминов, что может быть обусловлено болезнями желудочно-кишечного тракта и нерациональной антибиотикотерапией; нарушение ассимиляции и метаболизма витаминов в случае наличия у пациента хронической патологии желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы, паразитозов, наследственных заболеваний с нарушением образования транспортных форм витаминов. Немаловажное место отводится таким факторам, как наличие у ребенка интенсивной физической и нервно-психической нагрузки (повышенная нагрузка в школе, посещение кружков по интересам), частые инфекционные заболевания, действие неблагоприятных экологических факторов, возраст, совпадающий с периодами интенсивного роста ребенка, что требует более высокой потребности в витаминах и микроэлементах [15, 24].

Однако какая бы причина ни лежала в основе развития витаминной недостаточности, последствия ее для организма будут одинаковыми:

1. Снижение умственной и физической работоспособности.
2. Нарушение процессов детоксикации чужеродных веществ в организме.
3. Нарушение функционирования иммунной системы (снижение сопротивляемости к инфекциям).
4. Замедление темпов физического и психического развития.
5. Предрасположенность к развитию различных патологических состояний, хронизации заболеваний [12, 26].

Формы недостаточности витаминов и их характеристика

В зависимости от глубины и тяжести витаминной недостаточности выделяют три формы ее основных состояний.

Авитаминоз – состояние, при котором полностью истощены витаминные ресурсы организма с развитием характерного и специфического симптомокомплекса (цинга, пеллагра, бери-бери и т.д.).

Гиповитаминоз – резкое, но не полное снижение запасов витаминов в организме, проявляющееся малоспецифическими симптомами (снижение аппетита, работоспособности и повышение утомляемости).

Субнормальная обеспеченность – дефицит витаминов, проявляющийся на биохимическом уровне.

Классические авитаминозы в настоящее время встречаются крайне редко. Их основными причинами являются глубокие нарушения всасывания нутриентов, в том числе витаминов, при синдроме мальабсорбции, возникающем у детей раннего возраста, чаще всего как следствие пищевой аллергии и лактазной недостаточности, а у детей более старшего возраста в результате хронических энтеритов, резекций тонкого кишечника, поражении гепатобилиарной системы и различных наследственных аномалиях (например, D-резистентный рахит у больных с нарушением образования гормонально-активных форм кальциферолов), недостаточность витамина Е при абетаинопротеинемии, мегалобластическая анемия, обусловленная врожденными нарушениями всасывания фолатов в тонком кишечнике и др.

Значительно более распространены гиповитаминозы. Однако клинические признаки дефицита отдельных витаминов многочисленны, разнообразны и зачастую неспецифичны, кроме того, один и тот же симптом может быть выявлен при недостатке нескольких витаминов, что затрудняет процесс диагностики заболевания (табл. 1) [9, 16].

Однако наиболее распространенной формой витаминной недостаточности в настоящее время является субнормальная обеспеченность витаминами, которая имеет место среди практически здоровых детей различного возраста. Хотя субнормальная обеспеченность витаминами не сопровождается выраженными клиническими нарушениями, она значительно снижает устойчивость к действию инфекционных и токсических факторов,

Таблица 1

Общие симптомы, типичные для недостаточности различных витаминов

Проявления недостаточности витаминов	Витамины
Бледность кожи	С, А, РР, ФК, В ₁₂ , Биотин
Сухость кожи	С, А, В ₆ , Биотин
Себорея	А, В ₂ , В ₆ , РР
Угри, фурункулы	А, В ₆ , РР
Сухость, выпадение волос	А, В ₆ , Биотин
Тошнота	В ₁ , В ₆
Диспепсия, диарея, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта	А, РР, фолиевая кислота, В ₁₂

физическую и умственную работоспособность, замедляет сроки выздоровления больных детей с различной патологией, в том числе с тяжелыми травмами, ожогами, послеоперационных больных, способствует обострению хронических заболеваний верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы. Вместе с тем субнормальная обеспеченность витаминами может сопровождаться и появлением отдельных клинических микросимптомов, например раздражительностью при недостатке тиамин, аскорбиновой кислоты, пиридоксина и др., кровоточивостью десен при недостатке витамина С, сухостью кожи при недостаточности витаминов А и В₂ и т.д. [16, 17].

Принципы коррекции микронутриентной недостаточности

Проблема профилактики микронутриентной недостаточности существует во всех странах и решается по следующим основным принципам:

1. Обеспечение сбалансированного и рационального питания.
2. Дополнительное обогащение витаминами пищевых продуктов массового потребления (мука, соки, напитки, кисломолочные продукты, продукты детского питания и т.д.).
3. Индивидуальная профилактика микронутриентной поддержки путем приема витаминно-минеральных комплексов.

Бесспорен тот факт, что основным источником витаминов для человека является пища, и теоретически возможность обеспечить ребенка всеми необходимыми витаминами за счет исключительно натуральных продуктов питания выглядит довольно привлекательной, но в реальности она мало достижима. Даже в странах Европы при самом сбалансированном питании выявляется дефицит большинства витаминов и микроэлементов, достигающий 20-30% от рекомендуемых норм потребления.

Известно, что содержание витаминов в пищевом рационе может сильно колебаться и зависеть от разных причин: от сорта и видов продуктов, от способов и сроков их хранения, характера технологической обработки пищи, от выбора блюд и привычек питания.

Так, доля витаминов в продуктах растительного происхождения в зимнее и весеннее время года значительно снижается. Поэтому для питания детей первых лет жизни в зимне-осенний и весенний сезон принято рекомендовать специализированные продукты промышленного производства (с конкретным содержанием основных пищевых веществ, включая витамины). В летне-осенний период, напротив, предпочтение отдается натуральным продуктам, являющимся источниками витаминов (свежим фруктам, овощам и ягодам, а также сокам из них и т.д.).

Употребление в пищу консервированных продуктов также создает большую про-

блему в этом плане. Высушивание, замораживание, механическая обработка, хранение в металлической посуде, пастеризация и многие другие достижения цивилизации снижают содержание витаминов в продуктах (так, например, на свету разрушаются витамины А и В₂ при термической обработке теряется от 25 до 100% витаминов). Один день хранения капусты при комнатной температуре влечет за собой потери витамина С на 25%, 2 дня – 40%, 3 дня – 70%. После 3 дней хранения продуктов в холодильнике теряется 30% витамина С. При термической обработке разрушаются йод и фтор, при этом количественные характеристики остальных минералов практически не меняются. При жарке свинины потеря витамина В составляет 35%, тушении – 60%, варке – 80% [1, 18].

Применяемые в настоящее время в коммерческом сельском хозяйстве методы культивирования овощей и фруктов привели к тому, что количество витаминов А, В₁, В₂ и С сократилось во многих овощных культурах на 30%. Например, витамин Е почти полностью исчез из салата «латук», горошка, яблок, петрушки. Количество витаминов в шпинате одного урожая может быть в 30 раз меньше того, что содержится в зелени другого урожая. Продукты, выращенные в теплицах, содержат ви-

таминов меньше по сравнению с выращенными в открытом грунте. Японцы в свое время определили, что содержание б- каротина и витамина С в яблоках и цитрусовых современных сортов в 20 раз меньше, чем в дикорастущих, в капусте содержание железа в сравнение с овощами, выращиваемыми в 1914 г., уменьшилось в 4 раза.

Большое значение имеет также состав пищи. Так, при преобладании в пищевом рационе углеводов организму требуется больше витаминов В₁, В₂ и С. При недостатке в пище белка снижается усвоение витамина В₂, никотиновой кислоты, витамина С, нарушается преобразование каротина в витамин А (табл. 2) [9].

Кроме этого, огромное значение в снижении поступления витаминов в организм имеет факт употребления высоко рафинированных продуктов (просеянная белая мука, белый рис, сахар и др.), из которых все витамины удалены в процессе обработки. Вышеперечисленные моменты особенно актуальны для стран постсоветского региона, так как в силу сложившихся социально-экономических условий у большинства населения в повседневном рационе преобладает углеводистожировая пища с недостаточным количеством животного белка, дефицитом витаминов и микроэлементов.

Таблица 2

**Изменение потребности в отдельных витаминах и минералах
в зависимости от характера питания**

Характер питания	Потребность в витаминах и минералах
Углеводное питание	Повышается потребность в витаминах В ₁ , В ₆ и С, снижается потребность в Zn, снижается потребность в Cr, в Ca, в Mg, повышается потребность в Pb, повышается потребность в Al, а также встречаются и другие отклонения.
Избыток белка в пище	Повышается потребность в витаминах В ₂ , В ₆ и В ₁₂ , снижается потребность в Mg, Mn. Повышается потребность в Na, K, а также встречаются и другие отклонения.
Недостаток белка в пище	Снижается усвоение витаминов В ₂ , С и РР; нарушается превращение каротина в витамин А, снижается потребность в Zn, снижается потребность в Co; снижается потребность в Fe, снижается потребность в As, снижается потребность в Cu. Повышается потребность в Cd, Pb, Al, а также встречаются и другие отклонения.

Ошибочным также является распространённость и среди населения, и среди медицинских работников, в том числе педиатров, представлений о том, что основным источником витаминов в питании служат свежие овощи и фрукты. Эта группа продуктов действительно служит важнейшим (и практически единственным) источником витаминов С и Р и вносит существенный вклад в обеспечение человека фолиевой кислотой и б-каротином, тогда как их роль в удовлетворении потребностей детей в тиамине, рибофлавине, ниацине - невелика, а вклад в обеспечение потребности в витаминах В₁₂, Е и D практически отсутствует, поскольку овощи и фрукты не содержат этих витаминов. В то же время мясо и мясные продукты являются исключительно важным источником витамина В₁₂ и вносят немалый вклад в обеспечение человека витаминами В₁, В₂, В₆. Молоко и молочные продукты поставляют в организм витамины А и В₂, злаковые - витамины В₁, В₂, В₆, РР, Е; растительные жиры - витамины Е, животные жиры - витамины А и D и т.д.

Таким образом, особенности быта и питания детей в современных условиях не позволяют полностью удовлетворить их потребности во всех основных витаминах только за счет пищевого рациона.

В связи с этим необходимо дополнительное снабжение детей витаминами. Так, в ряде областей России приняты постановления, обязывающие пищевые предприятия выпускать обогащенную продукцию (в основном хлеб, молоко). В этих целях применяют специально разработанные пищевые добавки (премиксы), которые позволяют существенно повысить содержание витаминов А, группы В, С, D, а также минеральных веществ железа, кальция и йода в рационе питания населения [8].

Подходы к выбору витаминно-минеральных комплексов у детей

Однако даже подобные мероприятия не позволяют полностью решить проблему гиповитаминозов. В связи с этим многие специалисты считают, что без дополнительного введения в рацион витаминов и микроэлементов

питание ребенка не может быть полностью сбалансировано. При этом бытующее мнение, что «искусственные» или «синтетические» витаминные комплексы не идентичны «природным», поэтому являются менее эффективными, ошибочно. Все промышленно выпускаемые витамины идентичны природным и соответствуют последним не только по химическим формулам, но и по биологической активности. Более того, ряд выпускаемых витаминов выделяются из природных источников или получают из природного сырья. Так, витамин Р выделяют из черноплодной рябины, кожуры цитрусовых или софоры. Витамин В₁₂ получается, как и в природе, за счет его синтеза микроорганизмами. Аскорбиновую кислоту производят из глюкозы [2, 9].

Предпочтение следует отдавать поливитаминным и витаминно-минеральным комплексам, которые показаны детям и подросткам в различные периоды года:

- осень (адаптация к детскому саду, школе, стресс, контакты детей друг с другом);
- зима (охлаждение, недостаточная инсоляция, вирусные инфекции);
- весна (полигиповитаминоз, «погодные» факторы);
- круглогодично (нарушение питания, частые респираторные вирусные инфекции, загрязнение окружающей среды, стрессы, смена места жительства, профилактические прививки, перенесенные вирусные инфекции, повышенная физическая нагрузка) [4, 13, 14, 19, 22, 23, 25].

При выборе витаминно-минеральных комплексов на территории СНГ следует выбирать витаминные препараты, изготовленные в Европе или в странах постсоветского пространства, ввиду того, что в американских поливитаминных комплексах дозы витаминов и микроэлементов в связи с другими стандартами выше, что может привести к неблагоприятным последствиям для организма ребенка (табл. 3) [9, 10].

Желательно, чтобы витаминно-минеральный комплекс содержал от 50 до 100% суточной потребности в витаминах и микроэлементах. Любой препарат с более высокими дозами нужно принимать с осторожностью.

Таблица 3

Суточная потребность витаминов в различных странах

Витамин	Единицы измерения	РОССИЯ, 2005	RDA, США, 2001	ILSI, Европа, 1990
Витамин С	мг	70	75-90	80
Витамин В ₃	мг	20,0	14,0-16,0	20,0
Витамин Е	мг	15,0	15,0	12,0
Витамин В ₅	мг	5,0	4,0-7,0	-
Витамин В ₆	мг	2,0	1,3	2,1
Витамин В ₂	мг	2,0	1,1-1,3	1,8
Витамин В ₁	мг	1,7	1,1-1,2	1,5
Витамин А	мг	1,0	0,7-0,9	1,0
Фолиевая кислота	мкг	400	400	300
Витамин К	МКТ	120	45-80	-
Витамин Н	мкг	50	30-100	-
Витамин D	мкг	5,0	5,0	8,0
Витамин В ₁₂	мкг	3,0	2,4	3,0

В педиатрии можно пользоваться детскими формами (капли, гель, сироп). Однако следует учитывать, что большинство витаминно-минеральных комплексов в жидких формах содержат ограниченный выбор витаминов и особенно микроэлементов, что связано с химической нестабильностью компонентов в жидкой фазе. Кроме того, жидкие формы могут содержать искусственные красители и ароматизаторы, корректирующие вкус и внешний вид препарата, однако способные с определенной степенью вероятности провоцировать аллергические реакции (сиропаы обычно делают сахарные, а гель содержат цитрусовую добавку). С 2-х летнего возраста, когда ребенок начинает пережевывать пищу с помощью зубов, возможно использование жевательных таблеток, а с 5-6 лет можно рекомендовать назначение «классических» таблетированных форм [10, 20].

С осторожностью пациентам с патологией желудочно-кишечного тракта следует применять растворимые таблетки поливитаминов, так как содержащаяся в них углекислота вызывает усиление выработки соляной кис-

лоты в желудке (а если пищи в желудке нет, то слизистая желудка повреждается).

Для лиц женского пола не рекомендуются препараты с добавкой женьшеня, так как структура действующего вещества данного растения сходна со структурой мужского полового гормона, что для женского организма не желательно. Женщинам и девушкам подходят элеутерококк, лимонник, левзея, родиола. Для тех, кто занимается интенсивным умственным трудом, спортсменам, детям с патологией ЦНС желателен лецитин [9, 10, 21, 22].

При выборе конкретного витаминного комплекса необходимо четко учитывать следующие факты:

- качество сырья;
- технологию производства;
- инертность вспомогательных веществ (крахмала, сахарозы, ароматизаторов, красителей и т.д.);
- взаимодействие компонентов.

Вопрос об «инертности» вспомогательных веществ остается актуальным. Большая часть искусственных красителей и ароматизаторов получена из синтетически химических веществ, постоянное употребление кото-

рых может отрицательно сказываться на состоянии здоровья. Например, известно, что краситель Е102 – Тартразин, может вызывать аллергические реакции. Добавка Е120 – Кармины могут вызывать аллергию от простой сыпи до анафилактического шока. В то же время добавка Е140 – Хлорофилл является природным красителем и не имеет побочных действий [9].

Особенно при применении витаминно-минеральных комплексов следует учитывать взаимодействие витаминов и микроэлементов, которое бывает трех типов:

1. Нейтральное – при котором взаимодействия не происходит;
2. Аннигиляция – отрицательное взаимодействие, взаимное ослабление полезных свойств при их одновременном приеме;
3. Синергизм – положительное, эффект взаимного усиления полезных свойств каждого из элементов.

Например, витамин Е теряет активность в присутствии избытка железа. Не следует принимать в одной таблетке витамины B_{12} , B_1 , B_6 , так как содержащиеся в молекуле цианкобаламина ион кобальта способствует разрушению других витаминов. Необходимо также учитывать, что витамин B_{12} может усилить аллергические реакции, вызванные витамином B_1 .

При совместном приеме кальция и железа усвоение железа уменьшается на 50%, поэтому рекомендуют разделять прием их не менее чем на 4 часа. Пища с большим содержанием кальция действует на железо аналогично. Цинк борется с кальцием за одни и те же рецепторы для всасывания в желудочно-кишечном тракте, железо вытесняет медь, марганец – магний. Витамин С разрушается под действием меди.

Производители пытаются бороться с нежелательными взаимодействиями микронутриентов с помощью различных технологий производства, выпуская витаминно-минеральные комплексы, гранулы которых различаются по времени растворения или делая многослойные таблетки. К сожалению, большинство микронутриентов наилучшим образом усваиваются в одной и той же зоне ЖКТ

– в проксимальном отделе тонкого кишечника, который химус проходит за достаточно короткое время, около 3 часов, поэтому описанные выше технологические приемы не всегда оказываются эффективными. Кроме того, практически невозможно снизить такие негативные взаимодействия, как антагонизм витаминов А и Е к действию витамина К или усиления витамином B_{12} аллергических реакций, вызываемых витамином B_1 . А значит желательно использовать препараты, предполагающие раздельное применение микронутриентов с антагонистическим взаимодействием [9, 10].

При приеме витаминов необходимо учитывать следующее: водорастворимые витамины хорошо усваиваются за 30-60 минут до еды, а жирорастворимые – во время еды или непосредственно сразу после еды. Поэтому все витамины следует принимать во время еды, так как они хорошо переносятся и не вызывают в данной ситуации побочных эффектов и нежелательных явлений. Длительность терапии витаминами определяется индивидуально в каждом случае, однако при назначении витаминно-кумулянтов (витамины А, Е, D, К, B_{12}) курс лечения ограничен (не более 30 дней). При этом обязательно соблюдение питьевого режима.

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод, что применение витаминно-минеральных комплексов с целью обеспечения организма ребенка необходимыми микронутриентами является обоснованным, однако требует взвешенного подхода в выборе конкретного препарата и не должно проходить изолированно от попыток обеспечить растущему и развивающемуся организму ребенка полноценного и сбалансированного питания.

Литература

1. Боровик, Т.Э. Диетическая и медикаментозная коррекция витаминно-минерального обмена у детей / Т.Э. Боровик // Практика педиатра. – 2008. – № 10. – С. 54–57.
2. Применение современных витаминно-минеральных комплексов у детей / И.А. Громов [и др.] // Практика педиатра. – 2008. – № 10. – С. 81–83.

3. Значение микроэлементов и их дефицита у детей / И. А. Громов [и др.] // Практика педиатра. – 2008. – № 10. – С. 84–86.
4. Витаминно-минеральные комплексы для детей. Выбор родителей. Рекомендации врачей или реклама? / С. О. Ключников [и др.] // Практика педиатра. – 2009. – № 10. – С. 60–64.
5. Щеплягина, Л.А. Витамины и микронутриенты для детей: аргументы и факты / Л.А. Щеплягина // Педиатрия : прил. к журн. Consilium Medicum. – 2009. – Т. 1. – С. 58–61.
6. Шилина, Н. М. Роль микронутриентов в развитии ребенка / Н.М. Шилина // Педиатрия : прил. к журн. Consilium Medicum. 2004. – Т. 2. – С. 74–77.
7. Обеспеченность жирорастворимыми витаминами А и Е детей первого года жизни с прогрессирующими заболеваниями гепатобилиарной системы / А.В. Дегтярева [и др.] // Вестн. педиатр. фармакологии и нутрициологии. – 2006. – Т. 3. – С. 17–19.
8. Усенко, Д.В. Роль обогащенных продуктов в питании детей / Д.В. Усенко // Педиатрия. – 2009. – № 2. – С. 18–22.
9. Лекции по педиатрии. Диетология и нутрициология / В.Ф. Демина [и др.]; под общ. ред. В.Ф. Деминой. – Т. 7. – М.: РГМУ, 2007. – 400 с.
10. Талашова, С.В. Алгоритм выбора витаминно-минерального комплекса в педиатрии / С.В. Талашова // Рус. мед. журн. – 2009. – Т. 17, № 4. – С. 308–311.
11. Конь, И.Я. Дефицит витаминов у детей: основные причины, формы и пути профилактики у детей раннего и дошкольного возраста / И.Я. Конь, М.А. Тоболева, С.А. Дмитриева // Вопросы соврем. педиатрии. – 2002. – № 1. – С. 62–66.
12. Витаминно-минеральная недостаточность у детей: соматические и психоневрологические аспекты проблемы / В.М. Студеникин [и др.] // Лечащий врач. – 2008. – № 1. – С. 19–22.
13. Остеокальцин у здоровых детей раннего и дошкольного возраста / Л.А. Щеплягина [и др.] // Рос. педиатр. журн. – 2005. – № 1. – С. 48–52.
14. Эффективность «Мульгитабс Бэби» у детей раннего возраста / Л.А. Щеплягина [и др.] // Рус. мед. журн. – 2005. – Т. 13, №1. – С. 81–84.
15. Кукес, В. Г. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии / В.Г. Кукес, В.А. Тутельян. – М.: Палей-М, 2001. – 489 с.
16. Баранов, А.А. Избранные лекции по педиатрии / А.А. Баранов, Р.Р. Шилев, Б. С. Каганов. – М.: Диана, 2005. – 635 с.
17. Супрун, Э.В. Проблемы витаминной сбалансированности / Э.В. Супрун, С.Ю. Штрыголь, А.Ф. Пиминов // Провизор. – 2008. – № 10. – С. 32–39.
18. Лапшин, В.Ф. Современные принципы витаминно-профилактики и витаминотерапии в детском возрасте / В.Ф. Лапшин // Педиатр. фармакология. – 2007. – № 4 (4). – С. 34.
19. Баранов, А.А. Лекарственная политика: лицом к ребенку / А.А. Баранов // Фармацевт. вестн. – 2006. – № 10. – С. 10.
20. Намазова, Л.С. Применение поливитаминов у детей с аллергическими болезнями / Л.С. Намазова, Р.М. Торшхоева, И.А. Громов // Вопр. соврем. педиатрии. – 2008. – № 7 (1). – С. 126–128.
21. Студеникин, В.М. Результаты применения поливитаминных комплексов Пиковит в психоневрологическом отделении / В.М. Студеникин, С.В. Балканская, В.И. Шелковский // Рус. мед. журн. – 2007. – №15 (1). – С. 15–19.
22. Зайцева, О.В. Часто болеющие дети: некоторые аспекты профилактики и лечения / О.В. Зайцева // Педиатрия : прил. к журн. Consilium Medicum. – 2004. – Т. 3. – С. 216.
23. Иванова, Н.А. Часто болеющие дети / Н.А. Иванова // РМЖ. – 2008. – Т. 16, № 4. – С. 183–185.
24. Ребров, В.Г. Витамины, макро- и микроэлементы / В.Г. Ребров, О.А. Громова. – М. : ГэотарМед, 2008. – 957 с.
25. Самсыгина, Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2004. – № 2. – С. 3–10.
26. Спиричев, В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества / В.Б. Спиричев. – М. : Медицина, 2005. – С. 239.

Поступила 13.04.2012 г.
Принята в печать 04.06.2012 г.

ОСОБЕННОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРИХИНЕЛЛЕЗА

ПАШИНСКАЯ Е.С.*, БЕКИШ Л.Э.***, СЕМЕНОВ В.М.***, БЕКИШ В.Я.*, ЗОРИНА В.В.*

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра медицинской биологии и общей генетики,*
кафедра инфекционных болезней**

Резюме. Трихинеллез средней тяжести у человека сопровождаются гено- и цитотоксическими эффектами в лимфоцитах периферической крови больных, которые характеризуются ростом количества поврежденной ядерной ДНК до 9,84% и апоптотических клеток до 8,15%. Применение мебендазола или альбендазола в течение 14 дней для терапии трихинеллеза средней тяжести, не полностью элиминирует симптомы инвазии (эозинофилия, мышечные боли, аллергическая сыпь, отеки), приводит к снижению генотоксических и цитотоксических эффектов в лимфоцитах крови больных, но эти величины достоверно превышают показатели доноров крови. Применение для лечения мебендазола в течение 7 дней с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se не может полностью снизить генотоксический эффект инвазии трихинеллами в лимфоцитах человека. Комбинированное лечение альбендазолом (7 дней) с ибупрофеном (5 дней) и комплексом витаминов с Se (7 дней) больных трихинеллезом средней степени тяжести служит эффективным способом защиты генома человека, так как приводит к снижению уровней первичных повреждений ДНК и апоптотических клеток до показателей доноров крови, а также приводит к полной элиминации основных симптомов заболевания.

Ключевые слова: трихинеллез, комбинированная терапия, генотоксическое, цитотоксическое воздействия.

Abstract. Average severity trichinellosis in human beings is accompanied by genotoxic and cytotoxic effects in lymphocytes of patients peripheral blood which are characterized by the growth of the amount of damaged nuclear DNA up to 9,84% and apoptotic cells up to 8,15%. The use of albendazole or mebendazole within 14 days in the therapy of average severity trichinellosis does not completely eliminate the symptoms of invasion (eosinophilia, muscular pains, allergic eruption, edemas), results in the decrease of genotoxic and cytotoxic effects in patients blood lymphocytes, but these values are reliably higher than those of donors blood. The application of mebendazole with ibuprofen and vitamins complex with Se for treatment of trichinellosis within 7 days can't lower completely the genotoxic effect of invasion in patients lymphocytes. The combined treatment with albendazole (during 7 days), ibuprofen (during 5 days) and vitamins complex with Se (during 7 days) for average severity trichinellosis is an effective way to protect patients' genome, because it reliably decreases the levels of DNA and apoptotic cells primary damages up to the values of donors blood and leads to complete elimination of the basic symptoms of the disease as well.

Паразитами называют организмы, которые временно либо постоянно используют организмы других видов как сре-

ду обитания или источник питания [5]. Гельминтозы занимают значительное место в ряде причин возникновения патологии человека. На первое место по тяжести течения можно поставить гельминтозы-зоонозы [11]. В настоящее время гельминтозы признаны общегосударственной проблемой. Это обусловлено их

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра медицинской биологии и общей генетики. Моб.тел.: +375 (33) 696-00-36 – Пашинская Е.С.

повсеместным распространением и отрицательным воздействием на здоровье населения, что может приводить к значительным экономическим потерям. По данным ВОЗ, из 51 миллиона человек, ежегодно умирающих в мире, более чем у 16 миллионов причиной смерти являются инфекционные и паразитарные заболевания [10].

Трихинеллезная инвазия сопровождается резким нарушением обмена основных витаминов антиоксидантного характера [4], вызывает изменение в наследственном аппарате соматических и генеративных клеток хозяина [1]. При трихинеллезе также наблюдается активация свободнорадикальных процессов в организме, характеризующаяся повышением уровней продуктов перекисного окисления липидов и снижением активности ферментов антиоксидантного характера [2]. Ранее при разработке принципов лечения трихинеллеза, направленных на защиту генома хозяина от роста хромосомных aberrаций, было показано, что целесообразно назначать мебендазол с индометацином и витаминным антиоксидантным комплексом с селеном [3].

В 2004 г. была разработана инструкция на «Способ комбинированного лечения трихинеллеза, включающий специфическую, патогенетическую и антиоксидантную терапию» (Утв. МЗ РБ 7.07.2004 г., Рег. № 31-0304). При лечении трихинеллеза в зависимости от тяжести заболевания нами было предложено назначение мебендазола совместно с индометацином и витаминным комплексом, содержащим витамины С, Е и β -каротином с селеном, для исключения назначения повторных курсов терапии, защиты наследственного аппарата соматических клеток больного от мутагенного воздействия метаболитов паразитов. Однако в комбинированном лечении трихинеллеза нами не применялся альбендазол в связи с его отсутствием на рынке фармацевтических препаратов в Беларуси. В дальнейшем были раскрыты новые аспекты патогенеза инвазии, характеризующееся ее генотоксическим, цитотоксическим и эмбриотоксическим воздействиями на соматические и эмбриональные клетки [8]. При экспериментальном трихинеллезе было показано, что терапия

альбендазолом или мебендазолом в сочетании с ибупрофеном, фенкаролом и комплексом витаминов антиоксидантов с селеном снижает генотоксический и цитотоксический эффекты инвазии в соматических и эмбриональных клетках хозяина до контрольных показателей и является эффективным способом защиты генома животных [7].

Цель исследования – изучить влияние комбинированного лечения трихинеллеза человека, включающего специфическую (мебендазол или альбендазол), патогенетическую (ибупрофен) и антиоксидантную (витамины С, Е, β -каротин с Se) терапию, на уровни первичных повреждений ДНК, числа апоптотических клеток, и на основе этого разработать комбинированный способ лечения трихинеллеза человека.

Методы

Клинические испытания проводились на базе Витебской и Гомельской областных инфекционных больниц с 2008 по 2011 гг. Под наблюдением находились 4 пациента с легкой степенью тяжести трихинеллеза (3 мужчины и 1 женщина) в возрасте от 34 до 45 лет, 31 пациент со средней тяжестью трихинеллеза (17 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 20 до 68 лет. У одного пациента был поставлен диагноз – трихинеллез тяжелой степени тяжести (мужчина 36 лет).

Диагноз «трихинеллез» был выставлен на основе клинико-эпидемиологического и иммуноферментного анализа, проведенного в городских и областных Центрах гигиены, эпидемиологии и организации здравоохранения г. Витебска, г. Гомеля, а также на кафедре инфекционных болезней УО «Витебский государственный медицинский университет». Все пациенты трихинеллезом имели эозинофилию от 12% до 66%. У 4 человек титр антител к трихинеллезному антигену составил 1 : 400; у 12 – 1 : 800, у 8 – 1 : 1200, у 6 – 1 : 1600 и у 6 – 1 : 3200.

Для оценки эффективности лечения учитывали: мышечные боли, отеки, аллергическую сыпь на кожных покровах, температурную реакцию, эозинофилию, а также уровни пер-

вичных повреждений ДНК лимфоцитов, их апоптоза в периферической крови больных при применении щелочного геля электрофореза изолированных клеток (метод ДНК-комет) [9]. В качестве негативного контроля при проведении метода ДНК-комет были использованы данные лимфоцитов 15 доноров крови.

Для лечения трихинеллеза у пациентов были использованы следующие препараты: мебендазол в таблетках по 100 мг; альбендазол в таблетках по 400 мг; витаминный антиоксидантный комплекс, в каждой таблетке которого содержалось 100 мг витамина С, 30 мг витамина Е, 6 мг β -каротина и 0,03 мг селена; ибупрофен в таблетках по 200 мг.; хифенадин гидрохлорид (фенкарол) в таблетках по 10 или 25 мг.

Пациенты с легкой степенью тяжести трихинеллеза получали монотерапию мебендазолом (доза 300 мг в сутки в три приема) в течение 7 дней. Пациенты средней степени тяжести были разделены на четыре группы. Первая группа (8 человек) получала монотерапию мебендазолом (доза 300 мг в сутки в три приема – 14 дней), вторая (7 человек) – монотерапию альбендазолом (800 мг в сутки – 14 дней), третья (8 человек) – комбинированную терапию мебендазолом (доза 300 мг в сутки в три приема – 7 дней) в сочетании с ибупрофеном (по 1 таблетке 4 раза в день – 5 дней) и витаминным антиоксидантным комплексом с Se (по 1 капсуле два раза в день – 7 дней); четвертая (8 человек) – комбинированную терапию альбендазолом (доза 400 мг 2 раза в сутки – 7 дней) в сочетании с ибупрофеном (по 1 таблетке 4 раза в день – 5 дней) и витаминным антиоксидантным комплексом с Se (по 1 капсуле два раза в день – 7 дней). Пациент с тяжелым трихинеллезом получал терапию альбендазолом в течение 18 дней (800 мг в сутки), в сочетании с ибупрофеном (по 1 таблетке 4 раза в день – 10 дней), фенкаролом (20 мг 2 раза в день в течение 10 дней) и витаминным антиоксидантным комплексом с Se (по 1 капсуле два раза в день – 10 дней).

Результаты обрабатывались статистически с использованием программы Excel 2007. Рассчитывали среднюю арифметическую и ее стандартное отклонение (M+SD).

Достоверность выявленных различий определяли по t-критерию Стьюдента.

Результаты

У 4 пациентов с легкой степенью тяжести трихинеллеза (3 мужчины и 1 женщина) в возрасте от 34 до 45 лет отмечалась эозинофилия крови от 8 до 10%, повышение температуры тела до 37,2°C. Титр антител к трихинеллезному антигену у всех больных составил 1 : 400. Пациенты получали монотерапию мебендазолом (доза 300 мг в сутки в три приема) в течение 7 дней. «Длина хвостов комет» лимфоцитов периферической крови больных трихинеллезом, процент ДНК в «хвостах комет», «момент хвоста», а также процент апоптотических клеток крови у пациентов легкой степени тяжести трихинеллеза до и после терапии мебендазолом достоверно не отличался от данных доноров крови.

Показатели щелочного геля-электрофореза изолированных клеток лимфоцитов доноров и пациентов с трихинеллезом средней степени тяжести приведены в таблице 1.

«Длина хвостов комет» лимфоцитов периферической крови больных трихинеллезом средней тяжести была достоверно выше контрольного уровня в 7,6 раза (табл. 1). Процент ДНК в «хвостах комет» (9,8%) был выше в 75,7 раза, по сравнению с негативным контролем. «Момент хвоста» превысил в 21 раз показатель контроля. Процент апоптотических клеток крови был выше в 38,8 раза по сравнению с негативным контролем.

В первой группе у 8 пациентов (6 мужчин и 2 женщины) была установлена эозинофилия (12-56%), 7 человек жаловались на мышечные боли, у 4 пациентов наблюдались отеки в области голеней, у всех пациентов температура тела составила от 37,5 до 38,2°C. У 3-х человек из этой группы выявлялась аллергическая сыпь на нижних конечностях. У 4 человек титр антител к трихинеллезному антигену составил 1 : 800, у 1 – 1 : 1200, у 2 – 1 : 1600 и у 1 – 1 : 3200.

После применения монотерапии мебендазолом (доза 300 мг в сутки в три приема – 14 дней) у 3-х больных трихинеллезом пер-

Таблица 1

Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток лимфоцитов периферической крови больных трихинеллезом средней тяжести до и после лечения

Группа исследований \ Исследуемый показатель	n	Длина «хвостов комет» (в пикселях)	Процент ДНК в «хвостах комет»	«Момент хвоста»	Процент апоптотических клеток
Негативный контроль (доноры крови)	15	3,52±0,11	0,13±0,02	0,10±0,02	0,21±0,04
Трихинеллез средней тяжести	31	26,61±2,73*	9,84±0,91*	2,10±0,44*	8,15±1,75*
Лечение мебендазолом	8	15,35±3,42* [#]	6,78±1,42* [#]	1,34±0,52* [#]	4,34±0,78* [#]
Лечение альбендазолом	7	18,25±4,78* [#]	5,43±0,17* [#]	1,23±0,34*	5,43±0,14* [#]
Лечение мебендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se	8	10,15±2,21* ^{#@}	3,13±0,42* ^{#@}	0,79±0,14* ^{#@}	0,32±0,14* ^{#@}
Лечение альбендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se	8	4,11±0,32* ^{#@}	0,16±0,12* ^{#@}	0,09±0,03* ^{#@}	0,20±0,20* ^{#@}

Примечание: * - достоверное отличие от данных контроля, [#] - от данных больных до лечения, @ - от данных больных, получавших терапию только мебендазолом или альбендазолом при P<0,01-0,05.

вой группы эозинофилия крови осталась прежней, а у 5 пациентов количество эозинофилов нормализовалось. Через месяц после лечения у всех пациентов количество эозинофилов нормализовалось. Жалобы на мышечные боли предъявляли 4 пациента. Аллергической сыпи и отеков не наблюдалось. Титр антител через 28-й дней после лечения у 3-х пациентов не изменился и у 5 пациентов нормализовался.

После лечения мебендазолом «длина хвостов комет» лимфоцитов крови пациентов, страдающих трихинеллезом, была ниже в 1,7 раза данных до лечения, но в 4,4 раза превышала показатель негативного контроля (табл. 1). Процент ДНК в «хвостах комет» у пациентов, страдающих трихинеллезом средней тяжести в 52,2 раза превысил контрольный уровень и в 1,5 раза был ниже по сравнению с данными до лечения. «Момент хвоста» лимфоцитов был выше контрольного уровня в 13,4 раза, а также был меньше в 1,6 раза, чем до лечения. Процент апоптотических клеток был

ниже в 1,9 раза по отношению к данным, полученным до лечения, и в 20,7 раза превышал показатель доноров крови.

Вторая группа пациентов из 7 человек в возрасте 30-45 лет получала в течение 14 дней монотерапию альбендазолом 400 мг в сутки. У всех больных была эозинофилия (16-62%), отмечалось повышение температуры тела до 38°C, у 6 человек клинически наблюдались отеки верхних и нижних конечностей, у 2-х – аллергическая сыпь. Все пациенты предъявляли жалобы на мышечные боли. У 2 пациентов титр антител до лечения составлял 1 : 800, у 2 – 1 : 1200, у 2 – 1 : 1600 и у 1 – 1 : 3200.

После курса терапии альбендазолом в анализе крови эозинофилия увеличилась у 2-х пациентов, осталась прежней у 5 больных. Через три недели после лечения у всех пациентов количество эозинофилов нормализовалось. Жалобы на мышечные боли предъявлял один пациент. Аллергической сыпи и отеков не наблюдалось. Титр антител через 28-й дней после лечения у всех больных нормализовался.

После лечения альбендазолом «длина хвостов комет» превысила показатель негативного контроля в 5,2 раза и в 1,5 раза была меньше, чем до лечения (табл. 1). Процент ДНК в «хвостах комет» превысил контрольный показатель в 41,8 раза и достоверно был меньше в 1,8 раза по сравнению с данными, полученными до лечения. «Момент хвоста» лимфоцитов больных трихинеллезом превысил показатель контроля в 12,3 раза и достоверно был меньше в 1,7 раза по отношению к данным до лечения. Процент апоптотических клеток в 25,9 раза был выше данных контроля и в 1,5 раза снизился при сравнении с данными, полученными до лечения.

Третья группа пациентов (8 человек) получала комбинированную терапию мебендазолом (доза 300 мг в сутки в три приема – 7 дней) в сочетании с ибупрофеном (по 1 таблетке 4 раза в день – 5 дней) и витаминным антиоксидантным комплексом с Se (по 1 капсуле два раза в день – 7 дней). У всех больных была эозинофилия (14-56%), отмечалось повышение температуры тела до 38°C, у 4-х человек клинически наблюдались отеки верхних и нижних конечностей, у 4 – аллергическая сыпь. Все пациенты предъявляли жалобы на мышечные боли. У 2 пациентов титр антител до лечения составлял 1 : 800, у 2 – 1 : 1200, у 1 – 1 : 1600 и у 3 – 1 : 3200.

После курса терапии мебендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se в анализе крови через три недели после лечения у всех больных количество эозинофилов нормализовалось. Жалоб больные не предъявляли. Аллергической сыпи и отеков не наблюдалось. Титр антител через 28-й дней после лечения у всех больных нормализовался.

При лечении мебендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se «длина хвостов комет» лимфоцитов пациентов трихинеллезом была ниже в 2,6 и 1,5 раза данных до лечения и терапии только мебендазолом (табл. 1). Данный показатель достоверно в 2,9 раза превысил контрольный уровень. Процент ДНК в «хвостах комет» у пациентов трихинеллезом при комбинированном лечении в 3,1 раза был ниже данных, полученных до лечения, и в 2,2 раза был ниже по сравнению с

данными лечения только мебендазолом. Однако этот показатель в 24 раза достоверно превышал показатель доноров крови. «Момент хвоста» у пациентов трихинеллезом при комбинированном лечении в 2,7 раза был ниже данных, полученных до лечения, и в 1,7 раза был ниже по сравнению с данными лечения только мебендазолом. Однако «момент хвоста» лимфоцитов пациентов достоверно в 7,9 раза превышал показатель доноров крови. Процент апоптотических клеток лимфоцитов крови при лечении трихинеллеза мебендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se достоверно не отличался от контрольного уровня.

Четвертая группа пациентов трихинеллезом средней тяжести (8 человек) получала комбинированную терапию альбендазолом (доза 400 мг в сутки в два приема – 7 дней) в сочетании с ибупрофеном (по 1 таблетке 4 раза в день – 5 дней) и витаминным антиоксидантным комплексом с Se (по 1 капсуле два раза в день – 7 дней). У всех пациентов была эозинофилия (20-62%), отмечалось повышение температуры тела до 38°C, клинически наблюдались отеки верхних и нижних конечностей, аллергическая сыпь. Все пациенты предъявляли жалобы на мышечные боли. У 4 пациентов титр антител до лечения составлял 1 : 800, у 3 – 1 : 1200 и у 1 – 1 : 1600.

После курса терапии альбендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se в анализе крови через три недели после лечения у всех пациентов количество эозинофилов нормализовалось. Жалоб больные не предъявляли. Аллергической сыпи и отеков не наблюдалось. Титр антител через 28-й дней после лечения нормализовался.

После лечения «длина хвостов комет» лимфоцитов у лиц, страдающих трихинеллезом, снизилась и не превышала контрольный уровень (табл. 1). Процент ДНК в «хвостах комет» и «момент хвоста» лимфоцитов крови у больных трихинеллезом после комбинированного лечения достоверно не превышал показатель доноров крови. Процент апоптотических клеток лимфоцитов крови при лечении трихинеллеза альбендазолом с ибупрофеном и комплексом

витаминов с Se достоверно не отличался от контрольного уровня.

У пациента тяжелой степени тяжести трихинеллеза отмечались отеки лица, верхних и нижних конечностей, повышение температуры тела до 38,5°C. Пациент жаловался на сильные мышечные боли. Титр антител к трихинеллезному антигену составил 1 : 3200. В лимфоцитах крови было отмечено повышение процента поврежденной ДНК до 35% и числа апоптотических клеток до 21%. Пациент получал терапию альбендазолом в течение 18 дней (800 мг в сутки), в сочетании с ибупрофеном (по 1 таблетке 4 раза в день – 10 дней), фенкаролом (20 мг 2 раза в день в течение 10 дней) и витаминным антиоксидантным комплексом с Se (по 1 капсуле два раза в день – 10 дней). Через 28 дней клинические и цитогенетические изменения нормализовались.

Обсуждение

Установлено, что трихинеллез легкой степени тяжести не сопровождается достоверным ростом уровней повреждений ядерной ДНК лимфоцитов периферической крови и их апоптоза, а также успешно лечиться одним мебендазолом в течение 7 дней. Трихинеллез средней степени тяжести инвазии у человека сопровождается выраженными генотоксическими и цитотоксическими изменениями в лимфоцитах периферической крови, которые характеризуются ростом процента поврежденной ядерной ДНК до 9,84% и апоптоза клеток до 8,15%.

Применение монотерапии мебендазолом в течение 14 дней у больных трихинеллезом средней тяжести не полностью элиминировала клинические проявления инвазии, что характеризовалось сохранением у 37,5% пациентов эозинофилии и у 50% – мышечных болей. После лечения альбендазолом в анализе крови сохранялась высокая эозинофилия и один пациент предъявлял жалобы на мышечные боли. После лечения мебендазолом или альбендазолом «длина хвостов комет» лимфоцитов у пациентов, страдающих трихинеллезом средней тяжести, была ниже в 1,5-1,7 раза данных до лечения, но в 4,4-5,2 раза

превышала показатель негативного контроля. Процент ДНК в «хвостах комет» в 41,7-52,2 раза превысил контрольный уровень и в 1,5-1,8 раза снизился по сравнению с данными до лечения. «Момент хвоста» лимфоцитов был выше контрольного уровня в 12,3-13,4 раза, а также был меньше в 1,6-1,7 раза, чем до лечения. Процент апоптотических клеток был ниже в 1,5-1,9 раза по отношению к данным, полученным до лечения, и в 20,7-25,9 раза превышал показатель доноров крови.

После курса терапии мебендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se в анализе крови через три недели после лечения у всех пациентов количество эозинофилов нормализовалось, жалобы не предъявлялись, аллергической сыпи и отеков не наблюдалось, титр антител через 28-й день после лечения нормализовался. После лечения мебендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se «длина хвостов комет» лимфоцитов у лиц, страдающих трихинеллезом, была ниже в 2,6 и 1,5 раза данных до лечения и терапии только мебендазолом соответственно. Данный показатель достоверно в 2,9 раза превысил контрольный уровень. Процент ДНК в «хвостах комет» у больных трихинеллезом после комбинированного лечения в 3,2 раза был ниже данных, полученных до лечения, и в 2,2 раза был ниже по сравнению с данными лечения только мебендазолом. Однако этот показатель в 24 раза достоверно превышал показатель доноров крови. «Момент хвоста» после комбинированного лечения в 2,7 раза был ниже данных, полученных до лечения, и в 1,7 раза был ниже по сравнению с данными лечения только мебендазолом. Однако «момент хвоста» лимфоцитов пациентов достоверно в 7,9 раза превышал показатель доноров крови. Процент апоптотических клеток лимфоцитов крови при лечении трихинеллеза мебендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se достоверно не отличался от контрольного уровня.

После курса терапии альбендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se в анализе крови через три недели после лечения у всех пациентов количество эозинофилов нормализовалось, жалобы не предъявля-

лись, аллергической сыпи и отеков не наблюдалось, титр антител после лечения нормализовался. После лечения альбендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se все показатели генотоксичности и цитотоксичности не отличались от контрольных уровней. Этот результат, по нашему мнению, можно объяснить тем, что, как известно, в антирадикальную систему защиты клетки входит большое количество низкомолекулярных компонентов, активных в водной и липидной фазах (фенольные антиоксиданты, каротиноиды и витамины А и Е, билирубин, серосодержащие соединения). Механизм действия всех этих низкомолекулярных веществ состоит в том, что они подставляют себя под удар реактивных производных кислорода и, окисляясь, прерывают опасную для клетки цепь реакций и тем самым снижают степень деструкции ДНК [6].

У пациента с тяжелой степенью тяжести трихинеллеза после терапии альбендазолом, в сочетании с ибупрофеном, фенкаролом и витаминным антиоксидантным комплексом с Se через 28 дней клинические и цитогенетические изменения нормализовались.

На основании проведенных исследований в рамках выполнения темы задания ГНТП 03.01 «Изучить на основе нанотехнологий особенности патогенеза и разработать эффективные способы лечения и диагностики трихинеллеза, описторхоза и трихоцефалеза человека» (2011-2015, № гос. регистрации 20114734 от 16.11.2011) предлагается проводить лече-

ние трихинеллеза по схемам в зависимости от выбора антигельминтного препарата с учетом степени тяжести заболевания (табл. 2-4).

Заключение

1. Трихинеллез средней тяжести у человека сопровождаются гено- и цитотоксическими эффектами в лимфоцитах периферической крови пациентов, которые характеризуются ростом количества поврежденной ядерной ДНК до 9,84% и апоптотических клеток до 8,15%.

2. Применение мебендазола или альбендазола в течение 14 дней для терапии трихинеллеза средней тяжести, не полностью элиминирует симптомы инвазии (эозинофилия, мышечные боли, аллергическая сыпь, отеки), приводит к снижению генотоксических и цитотоксических эффектов в лимфоцитах крови пациентов, но эти величины достоверно превышают показатели доноров крови. Применение для лечения мебендазола в течение 7 дней с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se не может полностью снизить генотоксический эффект инвазии трихинеллами в лимфоцитах человека.

3. Комбинированное лечение альбендазолом (7 дней) с ибупрофеном (5 дней) и комплексом витаминов с Se (7 дней) больных трихинеллезом средней степени тяжести служит эффективным способом защиты генома человека, так как приводит к снижению уровней

Таблица 2

Лечение больных трихинеллезом легкой степени тяжести

Препарат	Дозировка препарата	Время приема	Длительность курса
Терапия выбора (антигельминтный препарат - альбендазол)			
Альбендазол в табл. по 200 мг	При массе тела менее 60 кг - 15 мг/кг в сутки в два приема При массе тела более 60 кг - 400 мг в сутки в два приема	Внутри после еды	7 дней
Терапия резерва (антигельминтный препарат - мебендазол)			
Мебендазол в табл. по 100 мг	100 мг 3 раза в день	Внутри после еды	7 дней

Таблица 3

Лечение больных трихинеллезом средней степени тяжести

Препарат	Дозировка препарата	Время приема	Длительность курса
Терапия выбора (антигельминтный препарат - альбендазол)			
Альбендазол в табл. по 200 мг	<i>При массе тела менее 60 кг - 15 мг/кг в сутки в два приема При массе тела более 60 кг - 400 мг в сутки в два приема</i>	Внутри после еды	7 дней
Ибупрофен в табл. по 200 мг	<i>Для возраста 8-12 лет - ½ таблетки 4 раза в день. Для возраста старше 12 лет - 1 таблетка 4 раза в день.</i>	Внутри после еды	5 дней
Витаминный комплекс с селеном	<i>Для возраста 3-15 лет - Vit. C - 50 мг, Vit. E - 12,5 мг, β-каротин - 1,5 мг, Se - 0,015 мг. Для возраста старше 15 лет - Vit. C - 100 мг, Vit. E - 30 мг, β-каротин - 6 мг, Se - 0,03 мг</i>	Внутри после еды	7 дней
Терапия резерва (антигельминтный препарат - мебендазол)			
Мебендазол в табл. по 100 мг	100 мг 3 раза в день	Внутри после еды	7 дней
Ибупрофен в табл. по 200 мг	<i>Для возраста 8-12 лет - ½ таблетки 4 раза в день. Для возраста старше 12 лет - 1 таблетка 4 раза в день.</i>	Внутри после еды	5 дней
Витаминный комплекс с селеном	<i>Для возраста 3-15 лет - Vit. C - 50 мг, Vit. E - 12,5 мг, β-каротин - 1,5 мг, Se - 0,015 мг. Для возраста старше 15 лет - Vit. C - 100 мг, Vit. E - 30 мг, β-каротин - 6 мг, Se - 0,03 мг</i>	Внутри после еды	7 дней

Таблица 4

Лечение больных трихинеллезом тяжелой степени тяжести

Препарат	Дозировка препарата	Время приема	Длительность курса
Альбендазол в табл. по 200 мг	800 мг в сутки в два приема	Внутри после еды	14 дней
Ибупрофен в табл. по 200 мг	1 таблетка 4 раза в день.	Внутри после еды	10 дней
Хифенадин гидрохлорид (фенкарот) в табл. по 10 или 25 мг	15 мг 2 раза в день	Внутри после еды	10 дней
Витаминный комплекс с селеном	Vit. C – 100 мг, Vit. E – 30 мг, β-каротин – 6 мг, Se – 0,03 мг	Внутри после еды	7 дней
<i>При осложнениях!!</i> Преднизолон в таблетках	40-60 мг в сутки 3-5 дней с последующим снижением дозы до 5-10 мг в сутки при достижении клинического эффекта	Утром внутри после еды	10 дней

первичных повреждений ДНК и апоптотических клеток до показателей доноров крови, а также приводит к полной элиминации основных симптомов заболевания.

Литература

1. Бекиш, В.Я. Нарушения в геноме хозяина при экспериментальном трихинеллезе / В.Я. Бекиш // Эпидемиол., диагностика, лечение и профилактика паразит. заболеваний человека (Тр. III Междунар. науч.-практич. конф.). – Витебск, 2002. – С. 68–75.
2. Бекиш, В.Я. Воздействие трихинеллезной инвазии на процессы свободнорадикального окисления и антиоксидантную активность в мышцах и семенниках у мышей линии СВА / В.Я. Бекиш // Теория и практика борьбы с паразитар. забол. (Матер. науч. конф.). – М.: 2002. – С. 18–20.
3. Бекиш, В.Я. Защита наследственного аппарата клеток хозяина при трихинеллезе / В.Я. Бекиш // Вестник ВГМУ. – 2003. – Т. 2, №2. – С. 77–84.
4. Бекиш, О.-Я.Л. Влияние трихинеллезной инвазии на обмен аскорбиновой кислоты / О.-Я.Л. Бекиш // Здравоохранение Белоруссии. – 1972. – № 3. – С. 81–82.
5. Бодня, Е.И. Роль паразитарных инвазий в развитии патологии органов пищеварения / Е. И. Бодня // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 3 (29). – С. 56–62.
6. Генетика окислительного стресса / Е. П. Гуськов [и др.]. – Ростов н/Д: Изд-во СКНЦ ВЦ ЮФУ, 2009. – 156 с.
7. Пашинская, Е.С. Генотоксический, цитотоксический и эмбриотоксический эффекты трихинеллеза при комбинированном лечении инвазии хозяина во время беременности / Е.С. Пашинская, В.Я. Бекиш // Вестник ВГМУ. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 103–112.
8. Пашинская, Е.С. Эмбриотоксические и цитогенетические изменения у беременных мышевидных грызунов при трихинеллезе / Е.С. Пашинская, В.Я. Бекиш // Весці нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя біялагічных навук. – 2012. – №2. – С. 59–63.
9. Применение метода щелочного гель-электрофореза изолированных клеток для оценки генотоксических свойств природных и синтетических соединений. – А.Д. Дурнев [и др.] / Методические рекомендации. Утв. РАМН и РАСН. – М., 2006. – 27 с.
10. Gottstein, B. Epidemiology, diagnosis, treatment, and control of Trichinellosis / B. Gottstein [et al.] // Int. J. Parasitol. – 2009. – P. 515–524.
11. Wu, Z. Trichinella spiralis: nurse cell formation with emphasis on analogy to muscle cell repair / Z. Wu [et al.] // Parasites & Vectors. – 2008. – P. 1–27.

Поступила 20.03.2012 г.
Принята в печать 04.06.2012 г.

© ПАШИНСКАЯ Е.С., 2012

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ТКАНЯХ ЭМБРИОНОВ САМОК КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТРИХИНЕЛЛЕЗЕ

ПАШИНСКАЯ Е.С.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра медицинской биологии и общей генетики*

Резюме. Трихинеллезная инвазия сопровождается окислительным стрессом в клетках эмбрионов самок крыс, который характеризуется повышением уровня ДК на 63,12% и МДА на 71,32%, а также снижением активности каталазы на 46,62%, СОД на 36,47%.

Заражение инвазионной культурой личинок трихинелл беременных самок крыс в тканях их эмбрионов показало снижение содержания витаминов: А – в 9,66 раза, Е – в 1,63 раза, В₁ – в 1,29 раза, провитамина каротина – в 9,75 раза и уменьшение концентрации микроэлементов: марганца в 1,37 раза, железа – в 7,22 раза, кобальта – в 1,43 раза, селена – в 3,33 раза.

Терапия экспериментального трихинеллеза одним антигельминтиком (альбендазол, мебендазол) не приводит к нормализации уровней витаминов и минералов в тканях эмбрионов. Отмечается снижение концентрации витамина А в 58-29 раз, витамина Е – в 1,49-3,18 раза, В₁ – 1,46-2,23 раза, провитамина каротина – в 19,5 раза. Содержание марганца в эмбриональных тканях достоверно уменьшилось в 1,69-1,71 раза, железа – в 1,86-1,83 раза, кобальта – 1,66-1,61, селена – в 10-30 раз соответственно контрольным показателям.

Применение для комплексной терапии экспериментального трихинеллеза беременных самок крыс витаминного комплекса с селеном нейтрализует дисбаланс витаминов и минералов в эмбриональных тканях и нейтрализует негативное действие АФК.

Ключевые слова: *Trichinella spiralis*, эмбрионы, окислительный стресс, витамины, микроэлементы, комбинированная терапия.

Abstract. Trichinellous invasion is accompanied by oxidation stress in the embryos cells of female rats which is characterized by the increase in the level of diene conjugates by 63,12% and malondialdehyde by 71,32%, as well as the decrease in the activity of catalase by 46,62%, superoxide dismutase by 36,47%.

The infection of pregnant female rats with invasion culture of larvae *Trichinella spiralis* in their embryos tissues has shown the decrease in the content of vitamins: А – 9,66 times, Е – 1,63 times, В₁ – 1,29 times, carotin provitamin – 9,75 times and the reduction in the concentration of trace elements: Mn – 1,37 times, Fe – 7,22 times, Co – 1,43 times, Se – 3,33 times.

Therapy of experimental trichinellosis with only one helminthic agent (albendazole or mebendazole) does not lead to the normalization of vitamins and minerals levels in the embryos tissues. Vitamin А decreases 58-29 times, vitamin Е – 1,49-3,18 times, В₁ – 1,46-2,23 times, carotin provitamin – 19,5 times. The content of Mn in the embryos tissues has reliably decreased 1,69-1,71 times, Fe – 1,86-1,83 times, Co – 1,66-1,61 times, Se – 10-30 times compared to the control values.

The application of vitamins complex with selenium for combined therapy of experimental trichinellosis in pregnant female rats neutralizes vitamins and minerals disbalance in the embryos tissues as well as negative action of reactive oxygen form.

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра медицинской биологии и общей генетики. Моб.тел.: +375 (33) 696-00-36 – Пашинская Е.С.

Паразитами, которые постоянно или временно используют организмы других видов как среду обитания или источник питания, являются все живые возбудители болезней человека, животных и растений. В патологии человека паразитарные болезни, и среди них гельминтозы, занимают значительное место. Наиболее широко распространены гельминтозы-антропонозы, однако по тяжести течения и причиняемому ущербу здоровью человека на первый план выходят гельминтозы-зоонозы [4]. Трихинеллез весьма распространенное заболевание в Беларуси, и каждые 5 лет им болеют около 200 человек [7].

Ранее нами было показано, что личинки *Trichinella spiralis* обладают генотоксическим, цитотоксическим и эмбриотоксическим эффектами на клетки костного мозга самок мышевидных грызунов и их эмбрионов как при заражении после наступления беременности, так и при внутрибрюшинном введении белкового секреторно-эксреторно-соматического продукта паразита на различных сроках беременности самок крыс [5, 12]. Также В.Я. Бекишем и соавт. [2] при изучении изменений уровней малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), активностей каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) в бедренных мышцах и семенниках у мышей-самцов линии СВА, зараженных личинками *T. spiralis*, установлено, что трихинеллезная инвазия средней тяжести у животных сопровождается синхронной активацией свободнорадикальных процессов в мышцах и семенниках. Они характеризуются повышением уровней продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), ДК и МДА, снижением активности ферментов антиоксидантов – СОД и каталазы [10]. Кроме того известно, что одним из множества негативных воздействий гельминтов является формирование гиповитаминоза. Дефицит витаминов, обладающих антиоксидантными свойствами, обеспечивающих устойчивость организма к инфекциям, способствует снижению иммунитета. В патогенезе заболевания имеет значение нарушение стабильности биологических мембран. Основным процессом, приводящим к их деструкции, является свободнорадикальное перекисное окисление липидов [8].

Цель исследования – изучить изменения концентраций ПОЛ, активностей ферментов антиоксидантного характера, содержания витаминов и микроэлементов у эмбрионов самок крыс линии Wistar при трихинеллезе, а также при комбинированном лечении инвазии.

Методы

Исследования проводились на 80 самках и 27 самцах крыс линии Wistar массой 250 г в возрасте 4 месяца. Наступление беременности определяли по наличию сперматозоидов в мазке из влагалища и гиперемии наружных половых органов самок. Беременных крыс разделили на 8 групп по 10 животных в каждой для проведения двух серий опытов.

В первой серии опытов для исследования изменений концентраций ПОЛ и активностей ферментов антиоксидантного характера использовали животных 1-ой и 2-й групп, где первая была контрольной, вторая – опытной.

Во второй серии опытов для изучения содержания витаминов и микроэлементов в тканях эмбрионов при терапии экспериментального трихинеллеза брали самок 3-ей группы (контроль), 4-ой группы – чистая инвазия; 5-ой группе вводили перорально альбендазол; 6-ой – мебендазол; 7-ой и 8-ой сочетание одного из антигельминтиков с ибупрофеном, фенкаролом и витаминами с Se. Терапию экспериментального трихинеллеза проводили с 16-го по 18-ый дни беременности.

Животным всех контрольных групп вводили внутриматочно 0,2 мл 2% крахмального геля, а опытных заражали инвазионной культурой личинок *T. spiralis* с первого дня беременности. Получение культуры инвазионных личинок трихинелл для заражения животных проводили по методу О.-Я.Л. Бекиша и соавт. [3].

Для проведения терапии экспериментального трихинеллеза были использованы следующие лекарственные средства: мебендазол (Mebendazole) производства «Holden Medical B.V.» (Нидерланды) в таблетках по 100 мг; альбендазол (Helmadol) производства «E.I.P.I.CO.» (Египет) в таблетках по 200 мг;

ибупрофен (Ибуфен) фирмы «Terpol PS S. A.» (Польша) в 2% суспензии; фенкарол производства «Олайнфарм» (Латвия) в таблетках по 25 мг; антиоксидантный комплекс «АОК – Se» фирмы УП «Минскинтеркапс» (Беларусь), в каждой таблетке которого содержалось 100 мг витамина С, 30 мг витамина Е, 6 мг β -каротина и 0,03 мг селена. При проведении терапии использовались следующие дозировки препаратов: альбендазол – трехкратно в дозе 15 мг/кг; мебендазол – трехкратно в дозе 75 мг/кг; ибупрофен – трехкратно в дозе 30 мг/кг; фенкарол – трехкратно в дозе 0,5 мг/кг; витамины трехкратно в дозировках β -каротина – 6 мг/кг, токоферола ацетата – 80 мг/кг, аскорбиновой кислоты – 200 мг/кг, Se – 20 мкг/кг. Лекарственные средства разводили до нужной концентрации в 2% крахмальном геле и вводили животным внутривентриально при помощи туберкулинового шприца.

На 19-ый день беременности самок всех групп умерщвляли путем декапитации, выделяли матку с эмбрионами. Далее из маток выделяли эмбрионы, производили забор материала. Накопление диеновых конъюгатов определяли по методу В.Б. Гаврилова и соавт. [6], малонового диальдегида – по методу Л.И. Андреевой и соавт. [1], активность каталазы – по методу М.А. Королюк и соавт. [11], СОД – по методу С. Beauchamp et al. [15].

Для изучения содержания витаминов А, Е, В₁, С и провитамина каротина в тканях эмбрионов при терапии экспериментального трихинеллеза применяли методику выполнения измерений массовой доли свободных форм водорастворимых витаминов в пробах премиксов, витаминных добавок, концентратов и смесей методом капиллярного электрофореза с использованием системы капиллярного электрофореза «Капель-105» и рекомендации по оценке обеспеченности организма сельскохозяйственных животных минеральными веществами [14]. А определение таких микроэлементов, как марганец, кобальт, железо, селен в тканях эмбрионов самок крыс – с использованием рекомендаций по оценке обеспеченности организма сельскохозяйственных животных минеральными веществами [13].

Результаты обрабатывались статистически с использованием программы Excel 2002. Рассчитывалась средняя арифметическая и ее стандартное отклонение (M+SD). Достоверность выявленных различий определяли по t-критерию Стьюдента при $P < 0,01-0,05$.

Результаты

В эмбрионах контрольной группы первой серии опытов уровень ДК составил $133,98 \pm 19,26$ нМ/г, концентрация МДА – $198,56 \pm 36,68$ нМ/г, активности каталазы была $1,18 \pm 0,20$ мкМ/л и СОД – $126,47 \pm 34,87$ Ед/г.

В тканях эмбрионов от зараженных личинками трихинелл беременных животных к 19-му дню инвазии уровень ДК был выше на 63,12%, концентрация МДА превысила контрольный показатель на 71,32%, активность каталазы снизилась на 46,62% и СОД – на 36,47% по отношению к интактному контролю ($P < 0,05$).

Во второй серии опытов определение витаминов и микроэлементов в тканях эмбрионов показало, что в контрольной группе содержание витамина А составило $0,58 \pm 0,15$ мкг/мл, витамина Е – $3,25 \pm 0,80$ мкг/мл, каротина – $0,39 \pm 0,05$ мкмоль/л, витамина В₁ – $5,94 \pm 0,70$, витамина С – $26,74 \pm 0,78$, марганца – $335,14 \pm 14,93$ мг/кг, железа – $11,01 \pm 0,5$ мг/кг, кобальта – $3,07 \pm 0,35$ мг/кг, селена – $0,30 \pm 0,18$ мг/кг (табл. 1, 2).

В группе зараженных и не получавших лечение животных концентрация витамина А в тканях эмбрионов была в 9,66 раза меньше контрольного уровня (табл. 1). Уровень витамина Е в 1,63 раза был ниже контрольного показателя. Концентрации каротина и витамина В₁ были в 9,75 и 1,29 раза соответственно меньше показателей контроля. Витамин С в эмбрионах зараженных животных в 1,79 раза было меньше, чем у интактных самок крыс. Содержание марганца в тканях эмбрионов было в 1,37 раза меньше контроля, железа – в 1,52 раза, кобальта – в 1,43 ниже контрольных показателей, селена – в 3,33 раза (табл. 2).

При анализе результатов группы, получавшей альбендазол, выяснено, что все показатели содержания витаминов и микроэле-

Таблица 1

**Показатели содержания витаминов в тканях эмбрионов самок крыс
при терапии экспериментального трихинеллеза антигельминтиками
и витаминами антиоксидантного характера
(доза заражения 15 лич/г массы тела, с 1-го дня беременности)**

№ п/п	Исследуемый показатель Группа исследований	Витамин А (мкг/мл)	Витамин Е (мкг/мл)	Каротин (мкмоль/л)	В ₁	С
1	Интактный контроль	0,58±0,15	3,25±0,80	0,39±0,05	5,94±0,70	26,74±0,78
2	Чистая инвазия	0,06±0,04*	1,99±0,33*	0,04±0,02*	4,54±0,07*	14,90±0,13*
3	Инвазия + альбендазол	0,01±0,01* [@]	1,03±0,03* [@]	0,02±0,01* [@]	3,10±0,14* [@]	11,84±0,32* [@]
4	Инвазия + мебендазол	0,02±0,02* [@]	1,05±0,04* [@]	0,02±0,01* [@]	2,66±0,34* [@]	11,88±0,47* [@]
5	Инвазия + альбендазол + ибупрофен + фенкарол + Vit c Se	0,64±0,21 [@]	3,56±0,82 [@]	0,42±0,05 [@]	5,97±0,52 [@]	26,52±0,82 [@]
6	Инвазия + мебендазол + ибупрофен + фенкарол + Vit c Se	0,68±0,15 [@]	3,44±1,00 [@]	0,44±0,05 [@]	6,16±0,36 [@]	26,15±1,17 [@]

Примечание: * - достоверные отличия от данных интактного контроля, [@]- от данных чистой инвазии при P<0,01-0,05.

Таблица 2

**Показатели содержания микроэлементов в тканях эмбрионов самок крыс
при терапии экспериментального трихинеллеза антигельминтиками
и витаминами антиоксидантного характера
(доза заражения 15 лич/г массы тела, с 1-го дня беременности)**

№ п/п	Исследуемый показатель Группа исследований	Марганец (мг/кг)	Железо (мг/кг)	Кобальт (мг/кг)	Селен (мг/кг)
1	Интактный контроль	335,14±14,93	11,01±0,51	3,07±0,35	0,30±0,18
2	Чистая инвазия	243,7±14,98*	7,22±0,33*	2,14±0,11*	0,09±0,03*
3	Инвазия + альбендазол	206,93±2,25* [@]	5,91±0,48* [@]	1,84±0,29* [@]	0,03±0,02* [@]
4	Инвазия + мебендазол	196,56±6,31* [@]	6,00±0,96* [@]	1,91±0,22* [@]	0,01±0,01* [@]
5	Инвазия + альбендазол + ибупрофен + фенкарол + Vit c Se	349,06±19,47 [@]	10,81±0,53 [@]	3,27±0,51 [@]	0,28±0,03 [@]
6	Инвазия + мебендазол + ибупрофен + фенкарол + Vit c Se	346,15±32,25 [@]	10,86±0,52 [@]	3,12±0,37 [@]	0,28±0,05 [@]

Примечание: * - достоверные отличия от данных интактного контроля, [@]- от данных чистой инвазии при P<0,01-0,05.

ментов в тканях эмбрионов достоверно снизилось как по отношению к данным интактного контроля, так и к «чистой инвазии». Так, содержание витамина А уменьшилось в 58 раз, витамина Е – в 3,15 раза, каротина – в 19,5 раза, В₁ – в 1,91 раза, витамина С – в 2,25 раза (табл. 1).

В то же время содержание марганца снизилось в 1,69 раза, железа – в 1,86 раза, кобальта – в 1,66 раза, селена – в 10 раз в соответствии с интактным контролем (табл. 2).

Сравнение с «чистой инвазией» показало, что концентрация витамина А снизилась в 6 раз, витамина Е – в 1,49 раза, каротина – в 2 раза, В₁ – в 1,46 раза, витамина С – в 1,25 раза (табл. 1). Также отмечено уменьшение содержание марганца в 1,17 раза, железа – в 1,22 раза, кобальта – в 1,16 раза, селена – в 3 раза по отношению к «чистой инвазии» (табл. 2).

Пероральное введение беременным самкам крыс мебендазола показало сходные результаты с предыдущей группой. Содержание витамина А в тканях эмбрионов от инвазированных пролеченных самок достоверно снизилось по отношению к данным интактного контроля в 29 раз, витамина Е – в 3,18 раза, каротина – в 19,5 раза, В₁ – в 2,23 раза, витамина С – в 2,25 раза (табл. 1). В свою очередь концентрация марганца уменьшилась в 1,71 раза, железа – в 1,83 раза, кобальта – в 1,61 раза, селена – в 30 раз (табл. 2).

При сравнении с данными группы инвазированных, но не пролеченных животных, выяснено, что уровень витамина А в тканях эмбрионов снизился в 3 раза, витамин Е – в 1,89 раза, каротин – в 2 раза, В₁ – в 1,71 раза, витамин С – в 1,25 раза (табл. 1). Микроэлементы, такие как марганец, в эмбриональных тканях уменьшился в 1,23 раза, железо – в 1,20 раза, кобальт – в 1,11 раза, селен – в 9 раз (табл. 2).

Результаты, полученные после проведения терапии экспериментального трихинеллеза беременных самок крыс одним из антигельминтиков в сочетании с ибупрофеном, фенкаролом и комплексом витаминов с селеном, показали, что содержание витаминов и микроэлементов в тканях эмбрионов не отличается от данных интактного контроля. Дос-

товерные отличия выявлены только при сравнении с группой «чистая инвазия» (табл. 1, 2).

Обсуждение

Таким образом, можно заключить, что трихинеллезная инвазия сопровождается окислительным стрессом в клетках эмбрионов самок крыс линии, который характеризуется повышением уровня ДК на 63,12% и МДА на 71,32%, а так же снижением активности каталазы на 46,62%, СОД на 36,47% в соответствии с контролем.

Полученные результаты подтверждают-ся данными других ученых. Известно, что окислительный стресс индуцирует патофизиологические процессы, а также может индуцировать повреждения ДНК. Генетические процессы являются центральным звеном между обратимыми метаболитическими процессами и процессами, приводящими к гибели клетки. Анализируя данные научной литературы, можно сделать вывод, что основной причиной генотоксичного эффекта гипероксии является формирование кислород-зависимых свободных радикалов. Все известные АФК способны взаимодействовать непосредственно с ДНК. Показано, что усиление спонтанного мутационного процесса сопровождается избыточным образованием АФК и продуктов ПОЛ [8]. К усилению мутационного процесса могут приводить метаболиты гельминтов, выделяемые ими во время всего жизненного цикла. АФК, взаимодействуя непосредственно с ДНК, вызывают повреждения дезоксирибозофосфатных и ДНК-белковых связей, образование апуриновых и апиримидиновых сайтов, окисляют пуриновые и пиримидиновые основания, модифицируют их, что в дальнейшем может приводить к одиночным и парным разрывам ДНК. Таким образом увеличение уровня АФК могут вызывать первичные повреждения ДНК, лежащие в основе образования генных и хромосомных мутаций [8], что доказано нами в предыдущих исследованиях [5, 12].

Также результаты второй серии опыта показали, что при терапии экспериментального трихинеллеза беременных самок крыс

альбендазолом либо мебендазолом в тканях эмбрионов наблюдается снижение уровня витаминов и микроэлементов А, Е, С, В₁, каротина, марганца, железа, кобальта, селена как по отношению к интактному контролю, так и к «чистой инвазии». Только сочетанная терапия одним из антигельминтиков с ибупрофеном, фенкаролом и комплексом витаминов с селеном восстанавливает баланс всех вышеперечисленных витаминов и микроэлементов в эмбриональных тканях и принимает участие в нейтрализации негативного воздействия АФК. Это можно объяснить антиоксидантными свойствами комплекса витаминов с селеном, который применялся нами для терапии экспериментального трихинеллеза. Значительная роль в защитном эффекте от АФК принадлежит «классическим» витаминам – α -токоферолу, аскорбиновой кислоте, β -каротину. Показана их способность снижать уровень окислительных повреждений при различных патологических состояниях человека [9]. Установленная антиоксидантная активность β -каротина и других каротиноидов позволяет объяснить их роль в торможении процессов ПОЛ. β -каротин обладает иммуномоделирующим и антиоксидантным действием, повышает уровень Т-лимфоцитов в крови, нормализует показатели ПОЛ, снижает уровень эндогенной интоксикации [16].

Как известно, аскорбиновая кислота, витамин Е, селен превосходят другие антиоксиданты плазмы в защите липидов от перекисного окисления.

Комбинированное действие витаминных препаратов носит синергический, аддитивный, антогонистический характер взаимодействия. Синергизм проявляется при использовании витаминов А и Е; оптимум действия витамина Е необходим для протекторного эффекта витамина А. Более того, витамин Е взаимодействует с соединениями селена и играет роль природного иммунорегулятора, стимулирует продукцию антител, нормализует состояние клеточного и гуморального иммунитета [8, 17].

Заключение

1. Трихинеллезная инвазия сопровождается окислительным стрессом в клетках эмбрионов самок крыс линии, который характеризуется повышением уровня ДК на 63,12% и МДА на 71,32%, а также снижением активности каталазы на 46,62%, СОД на 36,47%.

2. При заражении инвазионной культурой личинок трихинелл беременных самок крыс в тканях их эмбрионов наблюдается снижение содержания витаминов: А – в 9,66 раза, Е – в 1,63 раза, В₁ – в 1,29 раза, провитамина каротина – в 9,75 раза по сравнению с контрольной группой. Концентрация микроэлементов также изменилась в меньшую сторону. Так, содержание марганца уменьшилось в 1,37 раза, железа – в 7,22 раза, кобальта – в 1,43 раза, селена – в 3,33 раза.

3. Терапия экспериментального трихинеллеза одним из антигельминтиков (альбендазол, мебендазол) не привела к нормализации уровней витаминов и минералов в тканях эмбрионов. Отмечено снижение концентрации витамина А в 58-29 раз, витамина Е – в 1,49-3,18 раза, В₁ – 1,46-2,23 раза, провитамина каротина – в 19,5 раза по отношению к результатам контрольной группы. Содержание марганца в эмбриональных тканях достоверно уменьшилось в 1,69-1,71 раза, железа – в 1,86-1,83 раза, кобальта – 1,66-1,61, селена – в 10-30 раз соответственно контрольным показателям.

4. Применение для комплексной терапии экспериментального трихинеллеза беременных самок крыс витаминного комплекса с селеном нейтрализует дисбаланс витаминов и минералов в эмбриональных тканях и нейтрализует негативное действие АФК. Это подтверждается повышением содержания исследуемых витаминов и минералов в тканях эмбрионов самок крыс до контрольного уровня.

Литература

1. Андреева, Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кишкун // Лабораторное дело. – 1998. – № 11. – С. 41-43.

2. Бекиш, Вл.Я. Состояние генома хозяина при гельминтозах / В.Я. Бекиш, О.-Я.Л. Бекиш. – Витебск : ВГМУ. – 2004. – С. 40–43.
3. Бекиш, О.-Я.Л. Экспериментальный трихинеллез: методы воспроизведения модели / О.-Я.Л. Бекиш, И.И. Бурак, Н.Н. Острейко // Деп. во ВНИИМИ, № Д-5592, 20.9.82. – 20 с.
4. Бодня, Е.И. Роль паразитарных инвазий в развитии патологии органов пищеварения / Е. И. Бодня // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 3 (29). – С. 56–62.
5. Воздействие трихинеллезной инвазии на геном хозяина при беременности / Е.С. Пашинская, В.Я. Бекиш, О.-Я.Л. Бекиш, В.В. Побяржин // Вестн. ВГМУ. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 144–152.
6. Гаврилов, В.Б. Измерение диеновых конъюгатов в плазме по ультрафиолетовому поглощению гептановых и изопропиловых экстрактов / В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Н.Ф. Хмара // Лабораторное дело. – 1988. – № 2. – С. 60–64.
7. Гельминтозы, протозоозы, трансмиссивные зоонозные и заразные кожные заболевания в Республике Беларусь: информ.-анал. бюл. за 2008 год // ГУ «Респ. центр гигиены, эпидемиол. и обществ. здоровья» МЗ РБ; сост. А. Л. Веденьков и [др.]. – Минск, 2009. – 33 с.
8. Генетика окислительного стресса / Е. П. Гуськов [и др.]. – Ростов н/Д : Изд-во СКНЦ ВШ ЮФУ, 2009. – 156 с.
9. Губегриц, А.Я. Лечебное питание: справ. пособие / А.Я. Губегриц, Ю.В. Линецкий. – 3-е изд. перераб. и доп. – К. : Выща шк. Головное изд., 1989. – 398 с.
10. Захарова, И. Н. Применение витаминов-антиоксидантов в педиатрической практике / И.Н. Захарова, В.И. Свиницкая // Лечащий врач. – 2010. – № 8. – С. 45–47.
11. Метод определения активности каталазы / М.А. Королук [и др.]; // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
12. Пашинская, Е.С. Влияние белкового секреторно-экскреторно-соматического продукта личинок трихинелл на соматические клетки самок крыс и их эмбрионы на стадиях раннего органогенеза при сенсibilизации / Е.С. Пашинская, В.В. Побяржин, В.Я. Бекиш // Теор. и практ. борьбы с паразитарными заболеваниями : материалы докл. науч. конф., Москва, 18–20 мая 2010 г. / Рос. акад. с.-х. наук, общ. гельминтол. им К.И. Скрябина, всерос. Ин-т гельминтолог. им К.И. Скрябина; редкол.: А.В. Успенский [и др.]. – М., 2010. – Вып. 11. – С. 353–356.
13. Лабораторные исследования в ветеринарии / Б.И. Антонов [и др.]. – М. : Агропромиздат, 1991. – С. 70–72.
14. Система капиллярного электрофореза. Основы метода. Аппаратура. Примеры использования систем капиллярного электрофореза «Капель-103, -104, -105». – СПб. : Изд. Петрополис, 2001. – 65 с.
15. Beauchamp, C. Superoxide dismutase: improved assays and an assays applicable acrilamide gels / C. Beauchamp, J. Fridovich // Analyt. Biochem. – 1971. – Vol. 44, № 1. – P. 276–287.
16. Konopacka, M. Modifying effect of Vitamins C, E and b-carotene against DNA damage in mouse cells / M. Konopacka, J. Rzeszowska-Wolny // Mutat. Res. – 1998. – Vol. 418. – P. 57–63.
17. Palmieri, Ch. Effect of maternal selenium supplementation on pregnancy in humans and livestock / Ch. Palmieri, J. Szarek // J. Elementol. – 2011. – Vol. 16 (1). – P. 143–146.

Поступила 15.05.2012 г.

Принята в печать 04.06.2012 г.

СЕНСИБИЛИЗИРУЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ БЕЛОКСОДЕРЖАЩИХ СУБСТАНЦИЙ РАЗНЫХ ВИДОВ КРУПЯНОЙ ПЫЛИ

УШКОВ С.А., ШЕВЛЯКОВ В.В., ЭРМ Г.И., ЧЕРНЫШОВА Е.В., БУЙНИЦКАЯ А.В.

ГУ «Республиканский научно-практический центр гигиены»

Резюме. Белоксодержащие субстанции пыли перловой, ячневой, овсяной и гречневой круп в унифицированных условиях внутрикожной сенсibilизации морских свинок вызывают выраженную сенсibilизацию организма (2 класс аллергенной активности) с однотипной активацией смешанных механизмов анафилактического, клеточноопосредованного, антителообусловленного цитотоксического и иммунокомплексного типов аллергических реакций на фоне угнетения фагоцитарной функции гранулоцитов крови и гемотоксических проявлений.

Ключевые слова: экстракты из крупяной пыли, сенсibilизирующее действие на организм лабораторных животных.

Abstract. Albuminiferous substances of pearl-barley, fine-ground barley, oat and buckwheat groats dust in unified conditions of endermic sensitization of guinea-pigs cause expressed sensitization of an organism (the 2nd class of allergenic activity) with homotypic activation of mixed mechanisms of anaphylactic, cell-mediated, caused by antibody cellulotoxic and immunocomplex types of allergic reactions on the background of blood granulocyte phagocytic function depression and hemotoxic manifestations.

Гигиеническими исследованиями на предприятиях производства разных видов крупяной продукции установлено, что наибольший вклад в классификационную оценку степени вредности условий труда работников вносит пылевой фактор (класс 3.1-3.2) [1, 2, 3]. Вместе с тем, действующая ПДК в воздухе рабочей зоны крупяной пыли (6 мг/м^3)

как и других органических пылей растительного происхождения, нормированных ранее по критерию фиброгенного действия с учетом содержания диоксида кремния (которое в растительной пыли не превышает 0,08%), не учитывает различную гетероантигенную составляющую растительной пыли (протеины, липопротеиды, полисахариды) и их, возможное, вредное иммунотропное действие на организм. Следовательно, эта ПДК не может обеспечивать безопасные условия труда и профилактику профзаболеваний и требует пересмотра, о чем свидетельствуют результаты иссле-

Адрес для корреспонденции: 220012, г. Минск, ул. Академическая, 8, Республиканский научно-практический центр гигиены. Тел.: 8 (017) 284-13-70 – Ушков С.А.

дований по другим белоксодержащим растительным аэрозолям (комбикорма, мука), нормированным в воздухе по критерию ведущего аллергенного вредного действия на организм их растворимых органических субстанций [4, 5]. Непременным этапом гигиенического регламентирования крупяной пыли является оценка ее потенциальной аллергенной активности.

Цель работы – экспериментально изучить сенсibilизирующее действие разных видов крупяной пыли.

Методы

Единые методические подходы к изучению биологического действия и регламентированию в воздухе рабочей зоны органической пыли по белку были разработаны и апробированы при нормировании органических пылей животного (птицеводческого и животноводческого производств, кормовых дрожжей и добавок), смешанного (комбикормовая) и растительного (мучной) происхождения [6]. Это позволило целенаправленно провести исследования по изучению особенностей аллергического и иммунотоксического действия образцов крупяной пыли (далее - КП).

Для исследования на разных производствах крупяной продукции отобраны из фильтров очистки воздуха вытяжной вентиляции типичные образцы пыли перловой, овсяной, ячневой и гречневой круп, из которых оригинальным методом получены соответствующие экстракты (далее – ЭППК, ЭПОК, ЭПЯК, ЭПГК) с максимальным содержанием растворимых веществ, стандартизированные по белку (от 1,57 до 5,3 мг/мл).

Аллергенные свойства экстрактов их КП изучены на экспериментальной модели воспроизведения сенсibilизации путем их внутрикожного введения в ухо морским свинкам (по 8 в 6 группах) в объеме 100 мкл в стандартной дозе (по 500 мкг по белку) с выявлением специфических и неспецифических биологических эффектов через 2 недели, используя комплекс методов аллерго- и иммунодиагностики, позволяющих оценить механизмы основных типов аллергических реакций [6].

Результаты и обсуждение

Введение экстрактов из КП индуцировало у опытных животных всех опытных групп выраженную гиперчувствительность анафилактического немедленного типа. Активная кожная анафилактическая реакция (АКА) была выражена у большинства опытных животных на ЭППК (6 из 8), а средние величины абсолютного (в 2,3 раза, $P<0,01$) и относительного в баллах (в 7,3 раза, $P<0,05$) показателей внутрикожного теста опухания уха (ВТОУ) существенно превышали таковые в контроле (табл. 1). На ЭПОК гипериммунный ответ немедленного анафилактического типа был менее сильным, чем на ЭППК - уровень абсолютного показателя ВТОЛ у опытных животных (7 из 8) в 2 раза превышал контрольный ($P<0,05$), а относительного показателя – в 4 раза ($P<0,01$).

Схожие результаты выявления АКА получены и у опытных животных 3 и 4 групп на введение ЭПЯК и ЭПГК (табл. 2). При этом в опытной группе на ЭПЯК средние величины абсолютного (в 2,6 раза, $P<0,01$) и относительного (в 10,4 раза, $P<0,01$) показателей ВТОУ существенно превышали таковые в контроле. Подобные, но несколько более низкие уровни АКА регистрировались у опытных животных 4 группы при тестировании ЭПГК - гипериммунный ответ немедленного анафилактического типа по абсолютному показателю ВТОУ превышал таковой в контрольной группе в 2 раза ($P<0,05$), а по относительному показателю в баллах в 4 раза ($P<0,05$).

Наличие анафилактических IgE - антител в крови животных 1 и 2 опытных групп подтверждалось высокими уровнями специфической дегрануляции тучных клеток: показатели РНДТК в опыте с ЭППК в 2,8 раза и в опыте с ЭПОК в 3,3 раза превышали таковые в контрольной группе (соответственно $P<0,05$ и $P<0,01$). В то же время у животных 3 и 4 опытных групп определялась только статистическая тенденция к повышению уровня РНДТК по сравнению с контролем (соответственно превышение в 2,91 и 2,65 раза, $P<0,1$). На провокационные внутрикожные пробы с экстрактами из КП у большинства опытных

Таблица 1

**Иммуно-аллергологические показатели у морских свинок, сенсibilизированных
внутрикожно в ухо экстрактами из образцов перловой (ЭППК) и овсяной (ЭПОК)
крупяной пыли в дозе по 500 мкг белка/жив.**

Показатели, тест-аллергены	Ед. изм.	Группы сравнения (M±m)		
		Контрольн. гр. n=8	1 оп.гр. – ЭППК n=8	2 оп.гр. – ЭПОК n=8
ВТОУ				
АКА: ЭППК	10 ⁻² мм	6,13±1,87	14,4±2,00**	13,0±2,06*
	Н	1/8	6/8	5/8
	Балл	0,12±0,12	0,88±0,23*	0,75±0,25*
ЭПОК	10 ⁻² мм	7,25±1,61	10,8±2,20	14,1±1,70*
	Н	2/8	5/8	7/8
	Балл	0,25±0,16	0,63±0,20	1,00±0,20**
ГЗТ: ЭППК	10 ⁻² мм	7,62±1,70	20,0±3,70**	8,63±2,20
	Н	1/8	6/8	4/8
	Балл	0,25±0,16	1,50±0,46*+	0,50±0,20
ЭПОК	10 ⁻² мм	7,00±1,30	9,75±3,30	14,8±2,70*
	Н	1/8	4/8	6/8
	Балл	0,12±0,12	0,63±0,26	1,00±0,27**+
РНДТК:				
ЭППК	Усл.ед.	0,88±0,29	2,48±0,50*	2,85±1,35
ЭПОК	Усл.ед.	1,10±0,42	1,87±0,58	4,01±0,71**
РСНСТ:				
ЭППК: - к контр. пробе	%	41,4±4,73	96,7±16,5**	31,1±4,81
-индекс стимуляции	Усл.ед.	1,02±0,01	1,61±0,18**	1,06±0,04°
ЭПОК: - к контр. пробе	%	33,8±6,33	50,4±6,07	86,7±9,80***
-индекс стимуляции	Усл.ед.	0,97±0,02	1,32±0,04***	1,65±0,10***
РСЛЛ:				
ЭППК	Н	5/8	7/8	5/8
	%	18,1±4,81	29,2±4,80°	16,4±3,84
ЭПОК	Н	2/8	4/8	6/8
	%	9,34±4,51	14,5±6,72	29,4±6,90*
Комплемент сыв. крови	Усл.ед.	60,9±3,44	71,3±5,81	64,7±5,16
РСМП:				
ЭППК	Н	0/8	4/8	-
	Log ₂ т.Ат	0	0,88±0,35*	-
ЭПОК	Н	1/8	-	4/7
	Log ₂ т.Ат	0,12±0,12	-	1,25±0,37*
ЦИК в сыв. крови	Усл.ед.	94,1±11,1	87,8±6,97	97,9±8,48
НСТ-тест гранулоцитов крови:				
-спонтанный, к контр.пр.	%	38,2±4,75	24,5±4,84 ⁰	13,7±5,18***
-ЗН-стимулир: к контр. пр.	%	109,1±10,4	56,9±8,98**	67,6±8,80**
- индекс стимуляции	Усл.ед.	1,56±0,07	1,26±0,04**	1,48±0,08
Величина фагоцитарного резерва	%	70,8±9,22	32,3±5,53**	53,9±8,48
Лизоцим в сыв. кр.	%	34,2±2,82	45,5±3,28*	46,1±1,96**
БАСК	%	91,7±2,56	89,6±2,79	84,4±3,82
Т-лимфоциты Аг-стиму- лированные				
ЭППК	%	16,4±1,84	15,6±2,00	15,4±1,44
	10 ⁹ /л	0,16±0,02	0,18±0,04	0,17±0,03
	К	1,07±0,07	1,00±0,10	1,02±0,12
ЭПОК	%	15,9±2,17	13,4±2,10	13,7±2,43
	10 ⁹ /л	0,17±0,03	0,15±0,04	0,15±0,05
	К	1,04±0,11	0,98±0,05	1,00±0,08

Примечание: * – достоверность различий с контролем при P<0,05; ** - при P<0,01; ***- при P<0,001; ° - при P<0,1; + – достоверность различий с контролем по критерию X при P<0,05. Н – в числителе количество животных с положительными результатами, в знаменателе – всего в опыте.

Таблица 2

Иммуно-аллергологические показатели у морских свинок, сенсibilизированных внутрикожно в ухо экстрактами из образцов ячневой (ЭПЯК) и гречневой (ЭПГК) крупяной пыли по 500 мкг белка/жив.

Показатели, тест-аллергены	Ед. изм.	Группы сравнения (M±m)		
		Контрол. гр. n=8	3 оп. гр. – ЭПЯК n=8	4 оп. гр. – ЭПГК n=8
ВТОУ				
АКА: ЭПЯК	10 ⁻² мм	6,13±1,58	16,1±2,82**	8,38±1,58
	Н	1/8	7/8	3/8
ЭПГК	Балл	0,12±0,12	1,25±0,31**	0,38±0,16
	10 ⁻² мм	7,75±1,25	10,5±1,55	15,8±2,83*
	Н	2/8	3/8	6/8
	Балл	0,25±0,16	0,38±0,18	1,00±0,27*
ГЗТ:				
ЭПЯК	10 ⁻² мм	6,38±1,18	15,0±2,51**	8,13±1,65
	Н	1/8	6/8	3/8
ЭПГК	Балл	0,12±0,12	0,88±0,23*+	0,38±0,18
	10 ⁻² мм	9,25±1,91	12,0±1,55	19,6±2,31**
	Н	2/8	4/8	7/8
	Балл	0,37±0,26	0,50±0,20	1,38±0,26*+
РНДТК:				
ЭПЯК	Усл.ед.	0,88±0,41	2,56±0,69 ⁰	1,44±0,50
ЭПГК	Усл.ед.	1,13±0,34	2,12±0,64	2,99±1,01 ⁰
РСНСТ:				
ЭПЯК: к контр. пробе	%	44,8±5,92	109,4±7,37***	32,5±4,54
индекс стимуляции	Усл.ед.	1,04±0,02	1,76±0,06***	1,12±0,05
ЭПГК: к контр. пробе	%	42,1±5,50	20,1±4,52**	94,0±7,87***
индекс стимуляции	Усл.ед.	1,05±0,02	1,02±0,05	1,64±0,06***
РСЛЛ:				
ЭПЯК	Н	5/8	7/8	5/8
	%	18,1±4,81	29,2±4,80°	16,4±3,84
ЭПГК	Н	2/8	4/8	6/8
	%	9,34±4,51	14,5±6,72	29,4±6,90*
Комплемент сыв. Крови	Усл.ед.	60,9±3,44	66,3±5,80	69,6±5,20
РСМП:				
ЭПЯК	Н	1/8	4/8	-
	Log ₂ т.Ат	0,12±0,12	0,88±0,35°	-
ЭПГК	Н	0/8	-	5/8
	Log ₂ т.Ат	0	-	1,25±0,32**
ЦИК в сыв. Крови	Усл.ед.	81,0±3,38	72,4±3,80	79,0±3,18
НСТ-тест гранулоцитов крови:				
-спонтанный: к контр. пр.				
-ЗН-стимулир: к контр. пр.	%	38,2±4,75	19,6±5,54*	18,3±2,70**
- индекс стимуляции	%	109,1±10,4	75,5±4,75**	79,2±7,70*
Величина фагоцитарного резерва	Усл.ед.	1,56±0,07	1,49±0,08	1,48±0,09
	%	70,8±9,22	55,9±7,64	60,8±7,60
Лизоцим в сыв. кр.	%	34,2±2,82	47,8±1,34***	45,6±1,83**
БАСК	%	91,7±2,56	89,6±2,79	84,4±3,82
Т-лимфоциты Аг-стиму- лированные				
ЭПЯК	%	15,3±1,49	9,71±1,15**	14,3±1,32
	10 ⁹ /л	0,14±0,03	0,11±0,02	0,20±0,05
	К	1,04±0,10	0,61±0,09**	0,86±0,08 ⁰
ЭПГК	%	13,4±0,92	16,9±1,30*	13,8±1,29
	10 ⁹ /л	0,16±0,02	0,15±0,02	0,18±0,03
	К	0,95±0,09	1,19±0,18	0,85±0,08

Примечание: * – достоверность различий с контролем при P<0,05; ** – при P<0,01; *** – при P<0,001; ° – при P<0,1; + – достоверность различий с контролем по критерию X при P<0,05. Н – в числителе количество животных с положительными результатами, в знаменателе – всего в опыте.

животных всех групп (у 6-7 из 8) отмечались высокие уровни специфических воспалительных кожных реакций, более значимых на ЭППК, свидетельствующие о развитии у животных выраженной гиперчувствительности замедленного клеточноопосредованного типа (ГЗТ). Причем величины абсолютного и относительного показателей ВТОУ через 24 часа после тестирования у опытных животных 1 группы на тест-аллерген ЭППК в 2,6 ($P<0,01$) и 6 раз ($P<0,05$), 2 группы на тест-аллерген ЭПОК в 2,1 ($P<0,05$) и 8,3 раза ($P<0,01$) превышали таковые в контрольной группе (табл. 1). У опытных животных 3 и 4 групп на внутрикожные пробы с ЭПЯК и ЭПГК также определялись высокие уровни кожных реакций, существенно превышающие контрольные ($P<0,05-0,01$).

Одновременно у большинства животных опытных групп определялись повышенные уровни специфического лейкоцитоза (РСЛЛ), более четко выраженные на ЭПОК и ЭПГК по сравнению с контролем ($P<0,05$), чем на ЭППК и ЭПЯК ($P<0,1$), тогда как комплементарная активность сыворотки крови опытных животных незначительно превышала таковую у контрольных животных. Следовательно, у опытных животных на воздействие экстрактов из КП развивался гипериммунный ответ и с активацией механизмов антителообусловленной цитотоксичности (II тип аллергических реакций).

Преципитирующие гуморальные антитела выявлялись в РСМП в крови половины опытных животных всех 4 групп со среднегрупповыми уровнями титров антител, имеющими статистическую значимость превышения контрольного уровня, за исключением животных 3 опытной группы, у которых средний уровень логарифма титра антител имел только возрастающую тенденцию по отношению к контролю ($P<0,1$). Это свидетельствует о развитии в организме опытных животных на воздействие антигенов КП процессов аллергической реакции III-го иммунокомплексного типа. Однако уровни циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови животных опытных групп были даже несколько ниже, чем в контроле.

Выраженная аллергизация опытных животных по смешанному типу аллергических реакций подтверждалась и реакцией специфического НСТ-теста. Стимуляция гранулоцитов крови опытных животных соответствующими экстрактами из КП сопровождалось значительным повышением в них продукции кислородных радикалов ($P<0,01$). Еще более высокую значимость отличий с контролем имели индексы стимуляции кислородного метаболизма в гранулоцитарных клетках крови опытных животных ($P<0,001$).

Значительная аллергизация организма животных опытных групп сопровождалась существенным угнетением биоцидной функции фагоцитарно-гранулоцитарного звена иммунитета как по снижению спонтанного уровня кислородного метаболизма (особенно во 2 оп. гр. на ЭПОК - на 64,1%, $P<0,001$ по сравнению с контролем), так и по зимозанстимулированному уровню продукции активных форм кислорода в гранулоцитах и индексу стимуляции, что приводило к снижению в 2,19 раз в 1 оп. гр. ($P<0,01$) величины фагоцитарного резерва гранулоцитов крови. Однако индексы стимуляции и величины фагоцитарного резерва гранулоцитов крови у опытных животных 2, 3 и 4 оп. гр. не имели достоверных различий с контролем.

Изменения показателей гуморальной неспецифической защиты крови у опытных животных характеризовались достоверным повышением активности лизоцима и мало изменяемыми величинами бактерицидной активности сыворотки крови по сравнению с контролем (табл. 1, 2).

Со стороны лейкоформулы у животных 1 оп. гр. определялась статистическая тенденция к снижению удельного веса и значимое снижение абсолютного количества в крови моноцитов, возможно в результате их задействования в воспалительном процессе, тогда как у животных 2 оп. гр. существенных сдвигов в морфологических субпопуляциях лейкоцитов не выявлено. Существенных отличий в относительном и абсолютном содержании в крови популяции Т-лимфоцитов и субпопуляций антигенстимулированных Т-лимфоцитов, а также коэффициентов стимуляции ан-

тигенами ЭППК и ЭПОК Т-лимфоцитов у животных обеих опытных групп по сравнению с контрольной не установлено.

Со стороны клеточных элементов «белой» крови у животных 3 оп. гр. выявлено достоверное снижение стимулированных антигеном ЭПЯК Т-лимфоцитов с одновременным значимым снижением коэффициента специфической стимуляции, что свидетельствует о выраженном клеточном гипериммунном ответе организма – сенсибилизации лимфоцитов. У животных 4 оп. гр. установлено достоверное по сравнению с контролем возрастание в крови абсолютного количества зрелых сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов, тенденция к снижению коэффициента специфической стимуляции Т-лимфоцитов как отражение аллергического воспалительного процесса.

С учетом критериев классификационной оценки аллергенной способности веществ [7], экстракты из КП разных видов вызывали сенсибилизацию по ГЗТ у 75 и более процентов опытных животных (6-7 из 8) по положительным кожным специфическим реакциям, а уровни среднegrupповых относительных величин ВТОУ у животных опытных групп превышали таковые в контрольных при достоверной значимости различий не только по критерию Стьюдента ($P < 0,05-0,01$), но и по «жесткому» математическому критерию Ван дер Вардена «Х» при $P < 0,05$, что позволяет дифференцировать КП по их белковой составляющей к веществам с выраженной сенсибилизирующей активностью (2 класс аллергенной активности).

Обращают на себя внимание высокая частота и выраженность кожных реакций на перекрестное внутрикожное тестирование животных 1 опытной группы тест-аллергеном ЭПОК и животных 2 опытной группы тест-аллергеном ЭППК. Это свидетельствует о наличии в пыли перловой и овсяной крупы единых или близких по структуре антигенных детерминант. Причем, у пыли перловой крупы их больше, чем в овсяной, так как частота (4-5 из 8) и выраженность положительных реакций немедленного кожного анафилактического и замедленного типов гиперчувстви-

тельности у опытных животных 2 группы на перекрестное тестирование ЭППК выше, чем аналогичное в 1 опытной группе на провокационную пробу с ЭПОК, и результаты перекрестного тестирования не имели существенных отличий.

Аналогично установлена довольно высокая частота и выраженность кожных реакций на перекрестное внутрикожное тестирование в ухо животных 3 опытной группы тест-аллергеном ЭПГК (у 4 из 8) и животных 4 опытной группы тест-аллергеном ЭПЯК (у 3 из 8), что свидетельствует о наличии в этих образцах пыли единых или близких по структуре антигенных детерминант. Причем схожие антигены более представлены в пыли гречневой крупы, чем в пыли ячневой крупы.

Результаты РСНСТ также подтверждают наличие в крупяной пыли разных видов единых антигенов.

Заключение

1. Впервые установлено, что внутрикожное введение экстрактов из перловой, овсяной, ячневой и гречневой круп в стандартной дозе по белку вызывает индукцию в организме опытных животных гиперергического иммунного ответа, в патогенезе которого задействованы однотипные смешанные механизмы анафилактического, клеточноопосредованного, антителообусловленного цитотоксического и иммунокомплексного типов аллергических реакций.

2. В унифицированных условиях экспериментального воспроизведения и выявления гиперчувствительности замедленного типа растворимые антигены пыли перловой, овсяной, ячневой и гречневой круп вызывали сенсибилизацию более половины опытных животных с достоверными различиями средних величин кожных реакций на внутрикожное провокационное тестирование в опыте и контроле по критерию «Х» при $P < 0,05$, что определяет их отнесение к веществам с выраженной сенсибилизирующей активностью (2 класс аллергенной активности).

3. Сенсибилизация организма животных антигенами крупяной пыли сопровожда-

лось угнетением спонтанного и зимозанстимулированного уровня генерации гранулоцитарно-макрофагальными клетками крови активных форм кислорода, проявлениями гемотоксического действия на клеточные элементы периферической крови.

4. Доказано наличие в образцах разных видов крупяной пыли единых антигенных иммунодетерминант, что определяет высокий риск формирования у работников полисенсibilизации.

Литература

1. Гигиеническая оценка условий труда работников производства овсяной крупяной продукции / С.А. Ушков [и др.] // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. Л.В. Половинкин. – Минск, ГУ РНМБ, 2011. – Вып. 18. – С. 51–56.
2. Факторы производственной среды и трудовой деятельности работников производства перловой и ячневой круп / С. А. Ушков [и др.] // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. Л.В. Половинкин. – Минск, ГУ РНМБ, 2011. – Вып. 18. – С. 57–63.
3. Пофакторная и обобщенная классификационная гигиеническая оценка условий и характера труда работников производства гречневой крупяной продукции / В.В. Шевляков [и др.] // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. Л.В. Половинкин. – Минск, ГУ РНМБ, 2011. – Вып. 18. – С. 69–75.
4. Шевляков, В.В. Гигиена труда работников комбикормового и кормоприготовительного производств / В.В. Шевляков, Е.В. Чернышова, В.П. Филонов. – Минск: РИВШ, 2009. – 112 с.
5. Шевляков, В.В. Особенности биологического действия и гигиенической регламентации в воздухе рабочей зоны мучной пыли / В.В. Шевляков, С.А. Ушков, В.П. Филонов. – Минск: РИВШ, 2010. – 162 с.
6. Требования к постановке токсиколого-аллергологических исследований при гигиеническом нормировании белоксодержащих аэрозолей в воздухе рабочей зоны : метод. указания № 11-11-10-2002 // Сборник офиц. документов по медицине труда и производств. санитарии. – Минск, 2004. – Ч. XIV. – С. 4–49.
7. Классификация и перечень алергоопасных для человека промышленных веществ, основные меры профилактики : рук. Р 11-11-11 РБ 02 // Сборник официальных документов по медицине труда и производственной санитарии. – Минск : Бизнесофсет, 2003. – Ч. XI. – С. 94–126.

Поступила 11.05.2012 г.
Принята в печать 04.06.2012 г.

ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИИ НА КОБАЛЬТ И МЕДЬ IN VIVO У ПАЦИЕНТОВ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ МЕТАЛЛОВ

КАРПУК Н.А.*, КАРПУК И.Ю.**, НОВИКОВ Д.К.*

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК,*
кафедра общей стоматологии с курсом ортопедической стоматологии***

Резюме. Целью работы было установить оптимальные концентрации солей CoCl_2 и CuCl_2 в качестве аллергенов путем постановки аппликационных проб для выявления аллергии к ним.

Обследованы пациенты с аллергией на металлы ($n=61$) и пациенты без аллергии на металлы ($n=40$).

Установлено, что 0,5% концентрация CuCl_2 и 1% концентрация CoCl_2 в тестовой сустанции являются нетоксичными, но диагностически значимыми. 1% концентрация CuCl_2 и 3% концентрация CoCl_2 в тестовой сустанции при проведении аппликационного тестирования являются токсичными, что ведет к возникновению неспецифического воспаления, которое не всегда можно дифференцировать с положительными кожными пробами.

Предлагаемый нами подход диагностики аллергии на металлы помогает избежать ложноположительных реакций, возникновение которых может стать результатом токсичных концентраций солей металлов.

Ключевые слова: аллергия, медь, кобальт, кожные пробы, диагностика.

Abstract. The aim of this work was the establishment of optimum concentrations of CoCl_2 and CuCl_2 salts as allergens by means of patch tests to determine the presence of allergy to them.

Patients with allergy to metals ($n=61$) and patients without any allergy to metals ($n=40$) were examined.

It has been established that 0,5% concentration of CuCl_2 salt and 1% concentration of CoCl_2 salt are nontoxic, but diagnostically significant. 1% concentration of CuCl_2 salt and 3% concentration of CoCl_2 salt while carrying out patch tests are toxic, that leads to the development of nonspecific inflammation which not always can be differentiated with positive skin tests.

The suggested approach to the diagnosis of allergy to metals helps to avoid the false-positive reactions the occurrence of which can result from toxic concentrations of metal salts.

Сложно представить жизнь современного человека без использования металлических изделий, ведь именно они на протяжении многих сотен лет являются

неотъемлемыми элементами производства, рабочего места, домашнего быта, составляющими ювелирных украшений и материалов, используемых при изготовлении зубных протезов. Этот факт обуславливает постоянный контакт организма с металлами и их сплавами. Несмотря на то, что большинство сплавов являются биологически совместимыми у

Адрес для корреспонденции: 210029, г. Витебск, ул. Правды, д. 66, кв. 112. Тел. моб.: +375 (29) 711-97-36, e-mail: ikarpuk@mail.ru – Карпук Н.А.

части пациентов, после контакта с ними возникают различные клинические патологические проявления, указывающие на индивидуальную непереносимость металлов. По данным ряда авторов, местные и общие аллергические реакции при протезировании зубов различными сплавами составляют до 15% случаев [1-4].

В большинство панелей для определения аллергии на металлы входят соли Cu^{2+} , Co^{2+} , Cr^{3+} , Mn^{2+} , Ti^{3+} , Zn^{2+} и т.д. в концентрациях порядка 1г/100мл или 1моль/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 получаемых 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 [5], но остается неясной достоверность результатов такой диагностики.

По данным отечественных авторов [6], достаточно большое количество сомнительных результатов в отношении CoCl_2 и CuCl_2 может быть объяснено высокой концентрацией (3%) соли в тестовой субстанции, что может быть причиной раздражающего действия, что указывает на необходимость проведения углубленных исследований в данном направлении.

Таким образом, существует необходимость в определении нетоксичных, но диагностически значимых концентраций солей CoCl_2 и CuCl_2 для постановки аппликационных проб.

Цель исследования – установить оптимальные концентрации солей CoCl_2 и CuCl_2 в качестве аллергенов путем постановки аппликационных проб для выявления аллергии к ним.

Методы

Проведено обследование 101 пациента, и из числа обследованных больных нами было сформировано 2 группы.

Все обследованные пациенты были разделены на 2 основные группы: исследуемую и контрольную. *Исследуемую группу* составил 61 пациент с непереносимостью металлов, входящих в состав бижутерии, пуговиц, ключей, металлических застёжек на одежде, посуды, монет, наручных часов, аксессуаров для пирсинга и т.д., соответствующий критериям включения в исследование.

Контрольную группу составили 40 практически здоровых человек, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами исследуемой группы (табл. 1).

Выборку пациентов с непереносимостью металлов, с предположительно аллергическим этиологическим фактором, формировали в соответствии с критериями включения в исследование и исключения из него (табл. 2).

Таблица 1

Возрастные и половые параметры пациентов опытной и контрольной групп

Группы пациентов	Пол		Me (25%; 75%) возраста мужчин, года	Me (25%; 75%) возраста женщин, года
	м	ж		
с контактным дерматитом на металлические изделия (n=61)	16 (26,2%)	45 (73,8%)	52,5 (33,0; 68,0)	48,0 (47,0; 69,0)
контрольная (n=40)	9 (22,5%)	31 (77,5%)	41 (34; 56)	51,1 (30,5; 61)

Примечание: сравнение по возрасту проведено с использованием $\text{p}_{\text{Mann-Whitney}}$, а по полу – с использованием p_{Fisher} .

В контрольную группу были включены пациенты, отвечающие следующим требованиям:

- возраст от 18 лет и старше;
- отсутствие аллергии на металлические изделия;
- отсутствие аллергопатологии;
- информированное согласие на прохождение всего объема исследований, предусмотренных протоколом.

Аллергообследование пациентов начинали 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, которые 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 были приобретены соли CoCl_2 и CuCl_2 , встречающиеся в составе неблагородных и благородных сплавов, которые характеризовались чистотой 99%.

Всем участникам исследования в двух группах с целью подбора нетоксичных концентраций соли металла осуществлялась постановка аппликационного тестирования с солями CoCl_2 и CuCl_2 в различных концентрациях: 0,5, 1% и 3% 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 2-3 недель.

Интерпретация результатов кожного тестирования проводилась согласно общепринятой методике [7]. Исследование одобрено этическим комитетом Витебской областной клинической больницы.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0.

Таблица 2

Критерии включения/исключения пациентов в/из исследования

Критерии включения	Критерии исключения
Установление пациентом причинно-следственной связи между возникновением симптомов непереносимости металлов и фактом контакта с металлическим изделием	При невозможности установления пациентом причинно-следственной связи между возникновением симптомов непереносимости металлов и фактом контакта с металлическим изделием
Пациенты, не принимающие регулярно стероидные и/или нестероидные препараты	Регулярный прием стероидных и/или нестероидных препаратов
Пациенты, не принимающие антигистаминные препараты	Пациенты, принимающие антигистаминные препараты
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

Результаты и обсуждение

Аппликационные пробы с различными концентрациями хлорида кобальта(II).

Аппликационные пробы с хлоридом кобальта (0,5%) в группе пациентов с непереносимостью металлов (n=43) через 3 часа после их постановки были отрицательными (табл. 3).

Через 24 часа число отрицательных реакций составило 34 (79,1%), сомнительных –

2 (4,6%), слабоположительных – 6 (14%), положительных – 1 (2,3%). По истечении 48 часов количество отрицательных реакций составило 31 (72,1%), слабоположительных – 5 (11,6%), положительных – 4 (9,3%), сильноположительных – 2 (4,6%).

В контрольной группе пациентов (n=40) через 48 часов отмечена 1 (2,5%) сомнительная реакция (табл. 4).

Таблица 3

Результаты аппликационных проб с хлоридом кобальта (0,5%) в группе пациентов с непереносимостью металлов (n=43) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций n (%) и их выраженность					Всего положительных реакций
	–	±	+	++	+++	
3	43 (100%)	–	–	–	–	–
24	34 (79,1%)	2 (4,6%)	6 (14%)	1 (2,3%)	–	9 (20,9 %)
48	31 (72,1%)	1 (2,3%)	5 (11,6%)	4 (9,3%)	2 (4,6%)	12 (27,9 %)

Таблица 4

Результаты аппликационных проб с хлоридом кобальта (0,5%) в контрольной группе пациентов (n=40) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций n (%) и их выраженность					Всего положительных реакций
	–	±	+	++	+++	
3	40 (100%)	–	–	–	–	–
24	40 (100%)	–	–	–	–	–
48	39 (97,5%)	1 (2,5%)	–	–	–	1 (2,5%)

Таблица 5

Результаты аппликационных проб с хлоридом кобальта (1%) в группе пациентов с непереносимостью металлов (n=43) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций n (%) и их выраженность					Всего положительных реакций
	–	±	+	++	+++	
3	43 (100%)	–	–	–	–	–**
24	32 (74,4%)	4 (9,3%)	3 (6,97%)	4 (9,3%)	–	11 (25,6%)*
48	27 (62,8%)	–	7 (16,3%)	5 (11,6%)	4 (9,3%)	16 (37,2%)***

Примечание: * – отличие между результатами с 0,5% хлоридом кобальта для АП с $p_{\text{Wilcoxon}} < 0,05$, ** – отличие между результатами с 3% хлоридом кобальта для АП с $p_{\text{Wilcoxon}} < 0,05$.

Через 3 часа после постановки АП с 1% хлоридом кобальта результаты были отрицательными (табл. 5).

Особый интерес вызвали данные, которые были получены спустя 24 часа с момента постановки аппликационных проб, а именно: реакции на 1% раствор соли CoCl_2 были отрицательными у 32 (74,4%) пациентов, сомнительными – у 4 (9,3%), слабopоложительными у 3 (6,97%), положительными – у 4 (9,3%) пациентов.

Спустя 48 часов после постановки АП было отмечено 7 (16,3%) слабopоложитель-

бальта в группе пациентов с непереносимостью металлов ($n=43$) через 3 часа было отмечено 2 (4,6%) сомнительные, 2 (4,6%) слабopоложительные и 1 (2,3%) положительная реакция (табл. 7).

Спустя 24 часа число отрицательных реакций составило 26 (60,5%), сомнительных – 1 (2,3%), слабopоложительных – 8 (18,6%), положительных 6 (14%), сильно положительных – 2 (4,6%).

Через 48 часов после постановки АП было отмечено 4 (9,3%) слабopоложительные реакции, 12 (27,9%) – положительных и 4

Таблица 6

Результаты аппликационных проб с хлоридом кобальта (1%) в контрольной группе пациентов ($n=40$) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций n (%) и их выраженность					Всего положи- тельных реакций
	–	±	+	++	+++	
3	40 (100%)	–	–	–	–	–
24	39 (97,5%)	1 (2,5%)	–	–	–	1 (2,5%)
48	38 (95%)	2 (5%)	–	–	–	2 (5%)

Таблица 7

Результаты аппликационных проб с хлоридом кобальта (3%) в группе пациентов с непереносимостью металлов ($n=43$) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций n (%) и их выраженность					Всего положе- тельных реакций
	–	±	+	++	+++	
3	43 (100%)	2 (4,6%)	2 (4,6%)	1 (2,3%)	–	5 (11,6%)
24	26 (60,5 %)	1 (2,3%)	8 (18,6%)	6 (14%)	2 (4,6%)	17 (39,5%)
48	23 (53,5%)	–	4 (9,3%)	12 (27,9%)	4 (9,3%)	20 (46,5%)

ных реакций, 5 (11,6%) положительных и 4 (9,3%) сильноположительные реакции у пациентов с непереносимостью металлов.

В контрольной группе была зарегистрирована 1 (2,5%) сомнительная реакция через 24 часа и 2 (5%) реакции через 48 часов после постановки АП с 1% хлоридом кобальта (табл. 6).

При постановке АП с 3% хлоридом ко-

(9,3%) сильно положительные реакции у пациентов с непереносимостью металлов.

В контрольной группе пациентов ($n=40$) через 3 часа отмечено 3 (7,5%) сомнительных и 1 (2,5%) слабopоложительная реакция кожи на 3% раствор соли CoCl_2 , а через 24 часа было выявлено 2 (5%) положительные и 3 (7,5%) сильноположительные реакции (табл. 8).

Таблица 8

**Результаты проведения аппликационных проб с хлоридом кобальта (3%)
в контрольной группе пациентов (n=40) через 3 и 24 часа**

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций n (%) и их выраженность					Всего положи- тельных реакций
	–	±	+	++	+++	
3	36 (90%)	3 (7,5%)	1 (2,5%)	–	–	4 (10%)
24	35 (87,5%)	–	2 (5%)	3 (7,5%)	–	5 (12,5%)

Анализ результатов проведения АП показал наличие статистически значимых отличий АП с 0,5% и 1% растворами соли CoCl_2 в группе пациентов с непереносимостью металлов (n=43) через 24 ($p_{\text{Wilcoxon}}=0,002$) и 48 ($p_{\text{Wilcoxon}}=0,001$) часов, а в контрольной группе (n=40) между результатами АП с вышеуказанными концентрациями статистически значимых отличий не было, что позволило отнести 1% концентрацию к нетоксичной, но более диагностически значимой, чем концентрация в 0,5%.

Статистически значимые отличия отмечены между 1% и 3% растворами соли CoCl_2 через 3 часа как в опытной ($p_{\text{Wilcoxon}}=0,04$), так и в

контрольной ($p_{\text{Wilcoxon}}=0,03$) группах. Через 24 часа статистически значимые различия были зарегистрированы в опытной ($p_{\text{Wilcoxon}}=0,001$) и контрольной ($p_{\text{Wilcoxon}}=0,04$) группах, а также через 48 часов в опытной группе ($p_{\text{Wilcoxon}}=0,01$) (рис. 1).

Учитывая результаты обследования с применением АП в контрольной и опытной группах мы отнесли 3% концентрацию раствора соли CoCl_2 к токсичной. Принимая во внимание достоверное увеличение положительных результатов АП в опытной и контрольной группах пациентов с 3% раствором соли CoCl_2 на токсический эффект 3% хлорида кобальта.

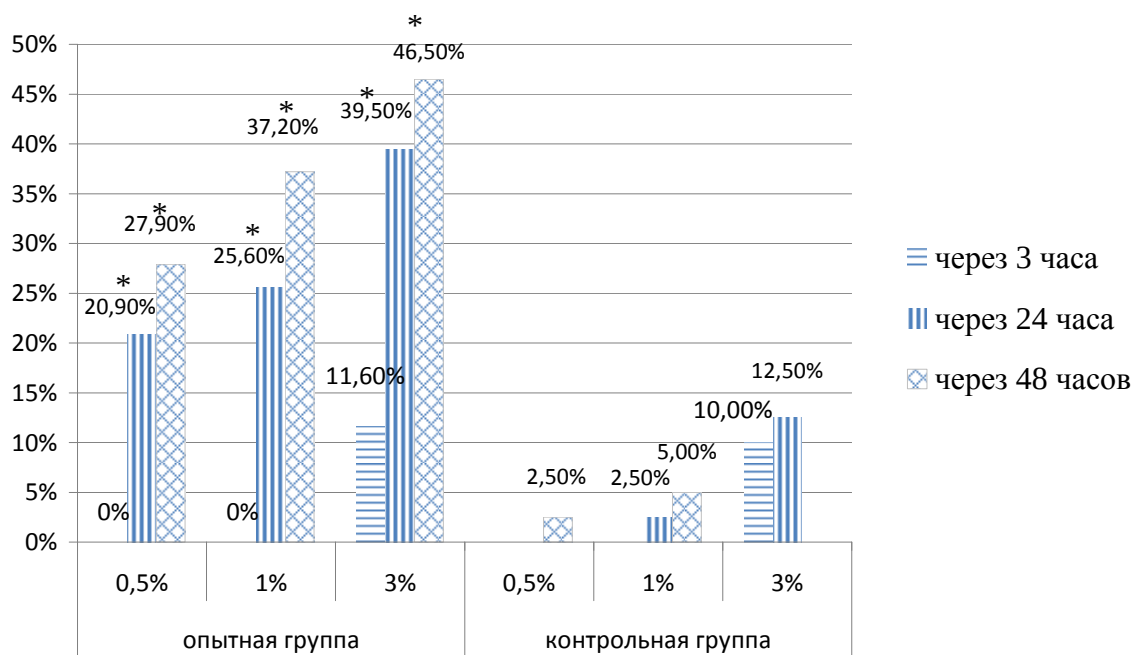


Рис. 1. Сравнение результатов проведения АП с 0,5, 1 и 3% CoCl_2 через 3, 24 и 48 часов у пациентов опытной и контрольной групп: * – отличие от результатов АП в контрольной группе с $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$.

Результаты выявления аллергии на CoCl_2 у пациентов с аллергией на металлические изделия достоверно отличались (Mann-Whitney) от результатов у пациентов контрольной группы для всех исследуемых концентраций соли, кроме концентрации CoCl_2 3% в тестовой субстанции, через 3 часа после постановки АП в опытной и контрольной группах, что указывает на токсический характер возникновения положительных реакций.

Влияние концентраций хлорида меди(II) на результаты аппликационных проб.

Аппликационные пробы с хлоридом меди (0,5%) в группе пациентов с непереносимостью металлов ($n=50$) через 3 часа после их постановки были отрицательными (табл. 9).

Спустя 24 часа число отрицательных реакций составило 36 (72%), сомнительных – 3 (6%), слабоположительных – 9 (18%), положительных – 1 (2%).

По истечении 48 часов количество отрицательных реакций составило 31 (62%), слабоположительных – 10 (20%), положительных 7 (14%), сильноположительных – 2 (4%).

В контрольной группе была зарегистрирована 1 (2,5%) слабоположительная реакция через 24 часа, а через 48 часов после постановки она усилилась до положительной реакции (табл. 10).

При постановке АП с раствором соли CuCl_2 (1%) в группе пациентов с непереносимостью металлов ($n=43$) через 3 часа было отмечено 3 (6%) сомнительные и 1 (2%) слабоположительная реакция (табл. 11).

Спустя 24 часа число отрицательных реакций составило 32 (64%), сомнительных – 2 (4%) реакции, слабоположительных – 10 (20%), положительных – 4 (8%) и 2 (4%) сильноположительные реакции у пациентов с непереносимостью металлов.

Через 48 часов после постановки АП в группе пациентов с непереносимостью метал-

Таблица 9

Результаты проведения аппликационных проб с хлоридом меди (0,5%) в группе пациентов с непереносимостью металлов ($n=50$) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций n (%) и их выраженность					Всего положительных реакций
	–	+–	+	++	+++	
3	50 (100 %)	–	–	–	–	–*
24	36 (72 %)	3 (6%)	9 (18%)	1 (2%)	–	14 (28%)*
48	31 (62 %)	–	10 (20%)	7 (14%)	2 (4%)	19 (38%)*

Примечание: * – отличие между результатами с 1% хлоридом меди для АП с $p_{\text{Wilcoxon}} < 0,05$.

Таблица 10

Результаты проведения аппликационных проб с хлоридом меди (0,5%) в контрольной группе пациентов ($n=40$) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций n (%) и их выраженность					Всего положительных реакций
	–	+–	+	++	+++	
3	40 (100 %)	–	–	–	–	–
24	39 (97,5%)	–	1 (2,5%)	–	–	1 (2,5%)
48	39 (97,5%)	–	–	1 (2,5%)	–	1 (2,5%)

Таблица 11

Результаты проведения аппликационных проб с хлоридом меди (1%) в группе пациентов с непереносимостью металлов (n=50) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций n (%) и их выраженность					Всего положительных реакций
	—	+-	+	++	+++	
3	46 (92%)	3 (6%)	1 (2%)	—	—	4 (8%)
24	32 (64%)	2 (4%)	10 (20%)	4 (8%)	2 (4%)	18 (36%)
48	28 (56%)	—	8 (16%)	9 (18%)	5 (10%)	22 (44%)

Таблица 12

Результаты проведения аппликационных проб с хлоридом меди (1%) в контрольной группе пациентов (n=40) через 3 и 24 часа

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций n (%) и их выраженность					Всего положительных реакций
	—	+-	+	++	+++	
3	37 (92,5%)	2 (5%)	1 (2,5%)	—	—	3 (7,5%)
24	34 (85%)	1 (2,5%)	4 (10%)	1 (2,5%)	—	6 (15%)

лов было отмечено 8 (16%) слабopоложительных реакций, 9 (18%) положительных и 5 (10%) сильноположительных реакций.

В контрольной группе пациентов (n=40) через 3 часа отмечено 2 (5%) сомнительные и 1 (2,5%) слабopоложительная реакция, а через 24 часа была выявлена 1 (2,5%) сомнительная реакция, 4 (10%) слабopоложительные и 1 (2,5%) сильноположительная реакция, что вызвало у нас настороженность в отношении токсичности для данной концентрации раствора соли CuCl_2 (табл. 12).

Статистически значимые отличия отмечены между результатами АП с 0,5% и 1% хлоридом меди через 3 часа, в опытной ($p_{\text{Wilcoxon}}=0,01$) группе, а в контрольной — нет ($p_{\text{Wilcoxon}}=0,1$). Через 24 часа статистически значимые различия были зарегистрированы в опытной ($p_{\text{Wilcoxon}}=0,001$) и контрольной ($p_{\text{Wilcoxon}}=0,04$) группах, а также через 48 часов в опытной группе ($p_{\text{Wilcoxon}}=0,02$).

Учитывая результаты обследования с

применением АП в контрольной и опытной группах, мы отнесли 1% концентрацию CuCl_2 к токсичной.

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 результатами АП с более низкими концентрациями растворов солей металлов, что служило основанием для прекращения постановки АП у пациентов с жалобами на зуд и жжение спустя 24 часа после постановки АП (рис. 2).

Результаты выявления аллергии на CuCl_2 у пациентов с аллергией на металлические изделия достоверно отличались от результатов у пациентов контрольной группы для концентрации 0,5%, кроме концентрации CuCl_2 1% в тестовой субстанции, через 3 часа после постановки АП в опытной и контрольной группах, что указывает на токсический характер возникновения положительных реакций.

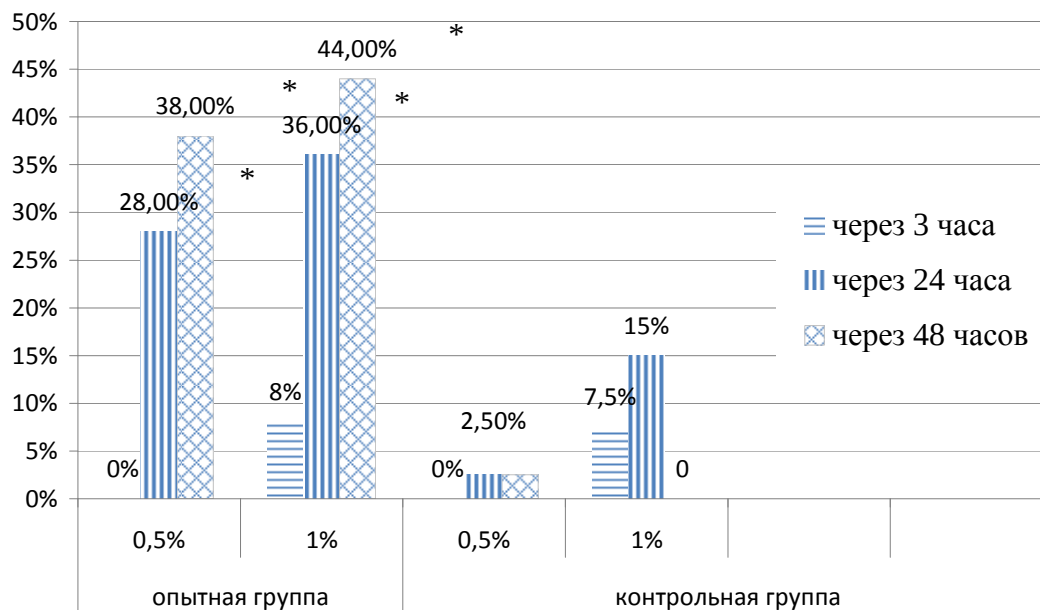


Рис. 2. Сравнение результатов проведения АП с 0,5, и 1% CuCl_2 через 3, 24 и 48 часов у пациентов опытной и контрольной групп: * – отличие от результатов АП в контрольной группе с $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$.

Закключение

Неправильно подобранная концентрация может стать причиной возникновения ложноположительных результатов АП в случае выбора высокой концентрации соли, что и подтвердили наши исследования.

При интерпретации результатов кожного тестирования согласно рекомендациям International Contact Dermatitis Research Group необходимо учитывать – сомнительные реакции при расчете индекса реакции для определения уместности применения тестовых субстанций, который, по мнению авторов, предложивших его, позволяет выявить тестовые субстанции, дающие неоднозначные и сомнительные результаты [8, 9]. Наши исследования показали, что при правильном подборе концентраций солей сомнительные реакции практически не возникают либо появляются через 24 часа и через 48 переходят в слабоположительные или положительные реакции, которые не вызывают сомнений. А при выборе высоких концентраций солей сомнительных реакций достаточно много уже через 3 часа после постановки АП как в контрольной,

так и в основной группах, что указывает на то, что главная причина их возникновения – токсическое воздействие солей на кожу пациентов.

Совокупность результатов, полученных в ходе выполнения работы по диагностике аллергии на металлы у пациентов, дает основание сделать следующие выводы:

1. Определены нетоксичные, но диагностически значимые концентрации солей для проведения аппликационного тестирования: 1% – для хлорида кобальта (II), 0,5% – для хлорида меди(II).

2. 3% хлорид кобальта (II) и 1% хлорид меди(II) при проведении аппликационного тестирования являются токсичными и ведут к возникновению неспецифического воспаления, которое не всегда можно дифференцировать с истинно положительными кожными пробами.

Литература

1. Прогнозирование, диагностика и профилактика аллергических реакций в ортопедической стоматологии: Метод. Рекомендации // сост.: П.Н.Мойсейчик,

- Н.А. Скепьян, Л.С. Величко, С.А. Наумович. – Минск, 1999. – 23 с.
2. Аллергия в стоматологической практике / С. В. Федорович, С.М. Соколов, П.Н. Мойсейчик, Н.А. Скепьян. – Барановичи, 2001. – 182 с.
 3. Гожая, Л.Д. Аллергические и токсико-химические стоматиты, обусловленные материалами зубных протезов: метод. пособие для врачей-стоматологов / Л.Д. Гожая. – М., 2000. – 31 с.
 4. 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.
 5. Лебедев, К.А. Непереносимость зубопротезных материалов / К.А. Лебедев, А.В. Митронин, И.Д. Понякина. – М.: Кн. дом «ЛИБРОКОМ», 2010. – 208 с.
 6. Титов, П.Л. Оценка сенсibilизации 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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 12.03.2012 г.

Принята в печать 04.06.2012 г.



АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИАГНОСТИКИ АЛЛЕРГИИ НА МЕТАЛЛЫ РАЗЛИЧНЫМИ МЕТОДАМИ IN VITRO И IN VIVO

КАРПУК Н.А.*, КАРПУК И.Ю.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК,*
кафедра общей стоматологии с курсом ортопедической стоматологии**

Резюме. Целью работы был анализ результатов диагностики аллергии на металлы, проведенной с использованием аппликационных проб, реакции аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов, реакции дегрануляции тучных клеток и иммуноферментного анализа.

Обследованы пациенты с непереносимостью металлических изделий, с положительными результатами аппликационных проб, к солям NiCl_2 (n=20), CrCl_3 (n=20), CoCl_2 (n=20), CuCl_2 (n=20) и пациенты без аллергии на металлы (n=20).

Установлена прямая корреляция между результатами выявления сенсибилизации ионам металлов в аппликационных пробах и методами *in vitro*: с реакцией аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов: с NiCl_2 (R=0,75; p=0,0001), с CrCl_3 (R=0,79; p=0,002), с CoCl_2 (R=0,9; p=0,00001), с CuCl_2 (R=0,67; p=0,001); с реакцией дегрануляции тучных клеток: с NiCl_2 (R=48; p=0,03), с CrCl_3 (R=0,44; p=0,04), с CoCl_2 (R=0,55; p=0,01); с результатами иммуноферментного анализа: с Ni^{2+} (R=0,45; p=0,04), с Cr^{3+} (R=0,49; p=0,02) и с Co^{2+} (R=0,45; p=0,04).

Ключевые слова: аллергия, диагностика, лейкоциты, IgE-антитела.

Abstract. The aim of this work was the analysis of the diagnosis results of allergy to metals with the use of patch tests, reactions of allergen induced damage of leukocytes and degranulation reaction of mast cells and the enzyme-linked immunosorbent assay.

Patients with intolerance to metal products, with positive results of patch tests, to salts NiCl_2 (n=20), CrCl_3 (n=20), CoCl_2 (n=20), CuCl_2 (n=20) and patients without any allergy to metals (n=20) were examined.

Direct correlation between the results of identification of sensitization to metal ions in patch tests and in vitro methods has been established: with reaction of allergen induced damage of leukocytes: with NiCl_2 (R=0,75; p=0,0001), with CrCl_3 (R=0,79; p=0,002), with CoCl_2 (R=0,9; p=0,00001), with CuCl_2 (R=0,67; p=0,001); with degranulation reaction of mast cells: with NiCl_2 (R=48; p=0,03), with CrCl_3 (R=0,44; p=0,04), with CoCl_2 (R=0,55; p=0,01); with enzyme-linked immunosorbent assay results: with Ni^{2+} (R=0,45; p=0,04), with Cr^{3+} (R=0,49; p=0,02) and with Co^{2+} (R=0,45; p=0,04).

Состав и структурное состояние металлических сплавов определенным образом влияет на организм человека [1, 2]. Катионы металлов, выделяемые из

сплавов, могут оказывать неблагоприятное воздействие на организм в целом, что проявляется в виде субъективных и объективных признаков [3-6].

В сыворотке крови у пациентов с аллергией находят антитела к различным аллергенам, в том числе и к металлам. Наибольшее количество свободных антител в крови паци-

ента появляется через несколько дней после контакта с аллергеном. В острый период реакции титр их обычно снижен, а при затихании обострения повышается. Большую роль в аллергодиагностике играют антитела класса IgE, ответственные за анафилактический тип аллергической реакции и выявляемые в высоком титре в сыворотке крови [7-12].

Эта статья посвящена выявлению сенсибилизации к металлам путем обнаружения IgE-антител в сыворотке крови с использованием иммуноферментного анализа (ИФА) и реакции дегрануляции тучных клеток (РДТК), а также оценке сенсибилизации лейкоцитов в реакции аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов (РАПЛ), анализу полученных результатов.

Цель исследования – анализ результатов диагностики аллергии на металлы, проведенной с использованием аппликационных проб, реакции аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов, реакции дегрануляции тучных клеток и иммуноферментного анализа.

Методы

Для достижения поставленной цели нами были сформированы группы пациентов с непереносимостью металлических изделий, с резкоположительными, сильноположительными и положительными реакциями по результатам аппликационных проб (АП), к солям NiCl_2 (n=20), CrCl_3 (n=20), CoCl_2 (n=20), CuCl_2 (n=20), составивших исследуемую группу.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых человек, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами исследуемых групп.

Аппликационные пробы.

Для постановки кожных проб в качестве тестовых субстанций нами были использованы соли NiCl_2 (3%), CrCl_3 (3%), CoCl_2 (1%), CuCl_2 (0,5%), встречающиеся в составе неблагородных и благородных сплавов, которые характеризовались чистотой 99%.

Постановка аппликационного тестиро-

вания с вышеуказанными солями осуществлялась на вазелиновой основе с использованием в качестве аппликатора лейкопластыря «Унипласт фиксирующий» 5×500 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 2-3 недель.

Определение IgE-антител к металлам методом ИФА.

Для выявления IgE-антител к ионам металлов мы использовали стандартную иммуноферментную тест-систему фирмы EUROIMMUN (Германия).

В качестве аллергенов были использованы аллергодиски с Ni-HSA, Cr-HSA, Co-HSA, Au-HSA.

Кровь забирали из вены в пробирку и получали сыворотку. Сыворотку хранили в течение 2-3 дней при температуре 2-8°C. Специфические IgE-антитела, присутствующие в сыворотке пациента с аллергией на металлы, при внесении сыворотки в планшеты и инкубации 1 час при 37°C присоединялись к ионам металлов (аллергенам), ковалентно связанным с целлюлозными дисками. Неспецифические IgE удаляли при промывке. Фермент-меченые анти-IgE добавляли в систему и инкубировали 1 час при 37°C, после чего образовывался комплекс аллерген-IgE-анти-IgE-щелочная фосфатаза. После последующей промывки добавляли хромогенный субстрат (раствор п-нитрофенилфосфата – p-NPP), что приводило к развитию желтой окраски реакционной смеси, интенсивность которой измеряли фотометрически (405 нм).

Для получения сопоставимых результатов различных серий опытов и исключения зависимости от активности компонентов иммуноферментной реакции результаты ИФА выражали в условных единицах (EU, Elisa Units), рассчитанных по формуле 1 [3]:

$$EU = (\text{OD}_{\text{оп.}} \times \text{OD}_{\text{ср.сч.}}) : (\text{OD}_{\text{оп.сч.}}) \times 100\% \quad (1)$$

где, EU – значение скорректированной активности ИФА;

ОДоп. – оптическая плотность в лунке с исследуемым образцом в данном опыте;

ОДоп.ст. – оптическая плотность в лунке с положительной контрольной сывороткой в данном опыте;

ОДср.ст. – средняя оптическая плотность в лунках с положительной контрольной сывороткой в серии из независимых опытов.

Положительной реакцию считали, когда при визуальной оценке результатов окраска опытной пробы была более желтая, чем пробы отрицательного контроля, и легко различима. По окрашенной шкале – оценка от «+» до «+++». В других случаях реакцию трактовали как сомнительную; при фотометрической оценке результатов: оптическая плотность опытной пробы превышала оптическую плотность пробы отрицательного контроля не менее чем вдвое, и она не менее 0,600. При превышении оптической плотности опытной пробы по сравнению с пробой отрицательного контроля менее чем в 2 раза, а также в других случаях результат считали сомнительным.

Определение сенсibilизации лейкоцитов с использованием РАПЛ.

В качестве аллергенов использовали растворы солей металлов. Оптимальная концентрация аллергенов для РАПЛ была определена с лейкоцитами 20 пациентов с аллергией на металлы и 20 здоровых лиц без аллергии. Установлено, что 0,01% растворы NiCl_2 , CrCl_3 , 0,005% раствор CoCl_2 и 0,001% раствор CuCl_2 не вызывают неспецифического повреждения лейкоцитов в реакции алергениндуцированного повреждения лейкоцитов.

Поэтому как алергены использовали растворы солей металлов в физиологическом растворе хлорида натрия в вышеуказанных концентрациях.

Для исследования брали из вены 10 мл крови в пробирку, в которую добавляли 20 ед/мл гепарина. Использовали суспензию неразделенных лейкоцитов, полученных из плазмы крови после её отстаивания 30-40 мин. Лейкоциты отмывали от плазмы крови раствором хлорида натрия и готовили их суспензию в концентрации 2×10^6 в 1 мл.

0,25–0,05 мл суспензии лейкоцитов смешивали с равным объемом различных концентраций испытуемых алергенов-растворов солей металлов, к одной пробе (контроль) алерген не добавляли. Смеси лейкоцитов с алергенами инкубировали при 37°C в течение 30 мин. Все пробы дублировали. После инкубации смесь центрифугировали при 1000 об/мин 5 мин, надосадочную жидкость сливали, добавляли 2 капли 0,1% раствора трипанового синего, ресуспендировали и подсчитывали в камере Горяева процент окрашенных лейкоцитов.

Цитотоксический индекс (ЦИ) рассчитывали по формуле 2:

$$(a-b) : a \times 100\% \quad (2)$$

где: а – процент окрашенных клеток в опыте после инкубации с алергеном; б – то же, но в опыте без алергена [1].

Интерпретация результатов.

Цитотоксические индексы больше 0,15 или присутствие более 15% поврежденных клеток в опыте по сравнению с контролем указывают на наличие сенсibilизации лейкоцитов к испытуемому алергену, т.е. на его алергическую этиологическую роль в данном заболевании.

Диагностика IgE зависимой алергии с использованием РДТК.

1. Подготовка исследуемой сыворотки.

Кровь больного, взятую путем венепункции, в количестве 5-7 мл обводили по краю стеклянной палочкой, отстаивали до образования сгустка, затем центрифугировали при 1500 об/мин, после этого отбирали сыворотку в пробирку. Сыворотку хранили при -20°C до исследования, не допуская повторного замораживания и отмораживания.

2. Получение тучных клеток мыши.

Мышь декапитировали, в брюшную полость вводили 5-8 мл подогретого до 37°C 0,9 % раствора NaCl , приготовленного на 0,15 М фосфатном буфере pH 7,2, и оставляли мышь на 20 минут, периодически массируя ее переднюю брюшную стенку. Затем послойно вскрывали брюшную полость и пинцетом выводили петлю кишечника. Тушку переворачивали в воронку так, чтобы содержимое брюшной полости

стекало по петле в пробирку, содержащую 1 мл забуференного физиологического раствора с 1-2 каплями гепарина. Перитонеальные клетки отмывали путем центрифугирования при 1000 об/мин по 3-5 минут дважды, добавляя по 2 мл забуференного физиологического раствора. Полученную суспензию тучных клеток разбавляли до концентрации $2,5 \times 10^5$ мл забуференным физиологическим раствором (80-100 тучных клеток в камере Горяева).

Для определения концентрации клеток в лунку круглодонной планшеты вносили 0,02 мл суспензии тучных клеток и 0,02 мл красителя толуидинового синего и подсчитывали в камере Горяева окрашенные клетки.

3. Приготовление растворов аллергенов в рабочей концентрации.

В качестве аллергенов использовали 0,01% растворы NiCl_2 , CrCl_3 , CoCl_2 и CuCl_2 , разведенные раствором Хенкса.

4. Приготовление красителя толуидинового синего 0,025% спиртового раствора: 25 мл краски растворяли в 100 мл 30% этилового спирта, рН которого доводят до 3,2-3,4 добавлением ледяной уксусной кислоты, примерно 0,03-0,04 мл на 10 мл красителя.

5. Постановку реакции осуществляли в планшетах для иммунологических исследований. В опытную лунку вносили 0,02 мл суспензии тучных клеток, добавляли равные объемы растворов аллергенов и снова инкубировали 15 минут при 37°C , а затем вносили по 0,02 мл растворов аллергенов и снова инкубировали при тех же условиях еще 15 минут.

Параллельно ставили два контроля: 1) тучные клетки + сыворотка больного + раствор Хенкса; 2) тучные клетки + раствор Хенкса + раствор аллергена.

В опыт и два контроля добавляли 0,02 мл красителя и проводили учет реакции в камере Горяева. Подсчитывали количество тучных клеток, учитывая только целые неповрежденные окрашенные клетки в горизонтальных рядах сетки всей камеры. Разница между контролем и опытом указывала на количество дегранулированных клеток.

Результат реакции рассчитывали по формуле 3:

$$X = (K - O) : K \times 100\% \quad (3)$$

где: X – процент дегранулированных тучных клеток;

K – количество клеток в контроле;

O – количество клеток в опыте.

Реакцию считали положительной, если число окрашенных клеток в опыте уменьшалось на 20%, по сравнению с контролем.

Для качественной оценки степени дегрануляции базофилов у конкретного пациента выделяли три степени дегрануляции:

- прирост до 10% – «–» – отрицательная реакция;

- прирост 10 – 19 % – «±» – сомнительная реакция;

- прирост 20 – 40 % – «+» – положительная реакция;

- прирост более 40 % – «++» – резкоположительная реакция.

Для статистической обработки результатов исследования использована прикладная программа Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов диагностики аллергии к Ni^{2+} in vitro.

В опытную группу (n=20) были включены 5 (25%) пациентов с резкоположительными и 15 (75%) с сильноположительными реакциями к NiCl_2 по данным АП.

По спектру положительных результатов к Ni-HSA в опытной группе IgE-антитела встречались у 12 (60%) пациентов в ИФА, к раствору соли NiCl_2 в РДТК – у 11 (55%), а РАПЛ была положительна у 16 (80%) пациентов (табл. 1).

При этом положительные результаты в РАПЛ и ИФА одновременно наблюдались у 9 (45%) пациентов. IgE-положительными по ИФА и отрицательными в РАПЛ одновременно были 4 (20%) пациента. IgE-отрицательными и положительными по РАПЛ одновременно были 7 (35%) пациентов (табл. 2).

В РАПЛ и РДТК положительными были 8 (40%) пациентов; по РАПЛ положительными и отрицательными по РДТК были 9 (45%) пациентов; по РАПЛ отрицательными и положительными по РДТК были 3 (15%) паци-

Таблица 1

Результаты обследования пациентов с непереносимостью металлических изделий на наличие сенсibilизации к Ni^{2+} , определяемой в РАПЛ, РДТК и ИФА (n=20)

Методы диагностики in vitro	Положительные реакции n (%)	Отрицательные реакции n(%)
ИФА	12 (60%)	8 (40%)
РДТК	11 (55%)	9 (45%)
РАПЛ	16 (80 %)	4 (20%)

Таблица 2

Соотношение результатов обследования пациентов опытной группы на наличие сенсibilизации к Ni^{2+} , определяемой в РАПЛ, РДТК и ИФА (n=20)

Методы диагностики in vitro	РАПЛ+ n(%)	РАПЛ- n(%)	ИФА IgE+ n(%)	ИФА IgE- n(%)
ИФА IgE +	9 (45%)	4 (20%)	—	—
ИФА IgE –	7 (35%)	—	—	—
РДТК+	8 (40%)	3 (15%)	10 (50%)	1(5%)
РДТК–	9 (45%)	1 (5%)	1(5%)	8(40%)

Таблица 3

Результаты обследования пациентов контрольной группы на наличие сенсibilизации к Ni^{2+} , определяемой в РАПЛ, РДТК и ИФА (n=20)

Методы диагностики in vitro	Положительные реакции n (%)	Отрицательные реакции n (%)
ИФА	0	20(100%)
РДТК	1 (5%)	19 (95%)
РАПЛ	1 (5%)	19 (95%)

ента и у 1 (5%) пациента оба теста были отрицательными.

Результаты РДТК и ИФА были положительными у 10 (50%) пациентов; РДТК отрицательным и ИФА положительным был 1(5%) пациент; РДТК положительным и ИФА отрицательным был 1 (5%) пациент; отрицательными в РДТК и ИФА были 8 (40%) пациентов.

При обследовании сывороток крови пациентов контрольной группы IgE-антитела к Ni-HSA выявлены не были; к раствору соли $NiCl_2$ в РДТК у 1 (5%) пациента; сенсibilиза-

ция лейкоцитов к раствору соли $NiCl_2$ по РАПЛ установлена у 1 (5%) пациента (табл. 3).

Корреляционный анализ полученных данных с Ni^{2+} выявил следующие зависимости: 1) прямую сильную корреляцию РАПЛ и АП с $NiCl_2$ (3%) ($R=0,75$; $p=0,0001$); 2) прямую умеренную корреляцию АП с $NiCl_2$ (3%) с РДТК ($R=0,48$; $p=0,03$) и ИФА ($R=0,45$; $p=0,04$); 3) прямую сильную корреляцию РДТК и ИФА ($R=0,82$; $p=0,0001$); 4) прямую умеренную корреляцию РАПЛ с РДТК ($R=0,61$; $p=0,004$) и с ИФА ($R=0,4$; $p=0,03$).

Анализ результатов диагностики аллергии к Cr^{3+} *in vitro*.

В группу с непереносимостью хрома вошли 6 (30%) пациентов с резкоположительными и 14 (70%) пациентов с сильноположительными реакциями к раствору соли $CrCl_3$ по данным АП.

По спектру положительных результатов к Cr-HSA в опытной группе IgE-антитела встречались у 14 (70%) пациентов по ИФА и у 8 (40%) к раствору соли $NiCl_2$ по РДТК, а РАПЛ была положительна у 17 (85%) пациентов (табл. 4).

При этом положительные результаты в РАПЛ и ИФА одновременно наблюдались у 11 (55%) пациентов. IgE-положительными и отрицательными по РАПЛ одновременно были 3 (15%) пациента. IgE-отрицательными и положительными в РАПЛ одновременно были 6 (30%) пациентов (табл. 5).

В РАПЛ и РДТК положительными были 5 (25%) пациентов; по РАПЛ положительными и отрицательными по РДТК были 12 (60%)

пациентов; по РАПЛ отрицательными и положительными по РДТК были 2 (10%) пациента и отрицательным по РАПЛ и РДТК был 1 (5%) пациент.

Результаты РДТК и ИФА были положительными у 7 (35%) пациентов; РДТК отрицательным и ИФА положительным были 7 (35%) пациентов; РДТК положительным и ИФА отрицательным был 1 (5%) пациент; отрицательными по РДТК и ИФА были 5 (25%) пациентов.

У пациентов контрольной группы обнаружены IgE-антитела к Cr-HSA методом ИФА у 1 (5%) пациента; сенсibilизация к раствору солей $CrCl_3$ в РДТК и по РАПЛ обнаружена у 1 (5%) пациента (табл. 6).

Корреляционный анализ полученных данных с Cr^{3+} выявил следующие зависимости: 1) прямую сильную корреляцию РАПЛ и АП с $CrCl_3$ (3%) ($R=0,79$; $p=0,0002$); 2) прямую умеренную корреляцию АП с $CrCl_3$ (3%) с РДТК ($R=0,44$; $p=0,04$) и ИФА ($R=0,49$; $p=0,02$); 3) прямую умеренную корреляцию РДТК и

Таблица 4

Результаты обследования пациентов с непереносимостью металлических изделий на наличие сенсibilизации к Cr^{3+} , определяемой в РАПЛ, РДТК и ИФА (n=20)

Методы диагностики <i>in vitro</i>	Положительные реакции n(%)	Отрицательные реакции n(%)
ИФА	14 (70%)	6 (30%)
РДТК	8 (40%)	12 (60%)
РАПЛ	17 (85%)	3 (15%)

Таблица 5

Соотношение результатов обследования пациентов опытной группы на наличие сенсibilизации к Cr^{3+} , определяемой в РАПЛ, РДТК и ИФА (n=20)

Методы диагностики <i>in vitro</i>	РАПЛ+ n(%)	РАПЛ– n(%)	ИФА IgE+ n(%)	ИФА IgE– n(%)
ИФА IgE +	11 (55%)	3 (15%)	–	–
ИФА IgE –	6 (30%)	–	–	–
РДТК+	5 (25%)	2 (10%)	7 (35%)	1 (5%)
РДТК–	12 (60%)	1 (5%)	7 (35%)	5 (25%)

Таблица 6

Результаты обследования пациентов контрольной группы на наличие сенсibilизации к Cr^{3+} , определяемой в РАПЛ, РДТК и ИФА (n=20)

Методы диагностики in vitro	Положительные реакции n(%)	Отрицательные реакции n(%)
ИФА	1 (5%)	19 (95%)
РДТК	1 (5%)	19 (95%)
РАПЛ	1 (5%)	19 (95%)

Таблица 7

Результаты обследования пациентов с непереносимостью металлических изделий на наличие сенсibilизации к Co^{2+} , определяемой в РАПЛ, РДТК и ИФА (n=20)

Методы диагностики in vitro	Положительные реакции n(%)	Отрицательные реакции n(%)
ИФА	11 (55%)	9 (45%)
РДТК	14 (70%)	6 (30%)
РАПЛ	18 (90%)	2 (10%)

Таблица 8

Соотношение результатов обследования пациентов опытной группы на наличие сенсibilизации к Co^{2+} , определяемой в РАПЛ, РДТК и ИФА (n=20)

Методы диагностики in vitro	РАПЛ+ n(%)	РАПЛ– n(%)	ИФА IgE+ n(%)	ИФА IgE– n(%)
ИФА IgE +	11 (55%)	–	–	–
ИФА IgE –	8 (40%)	1 (5%)	–	–
РДТК+	13 (65%)	1 (5%)	10 (50%)	4 (20%)
РДТК–	4 (20%)	2 (10%)	–	6 (30%)

ИФА ($R=0,68$; $p=0,0007$); 4) прямую умеренную корреляцию РАПЛ с РДТК ($R=0,55$; $p=0,01$) и с ИФА ($R=0,052$; $p=0,01$).

Анализ результатов диагностики аллергии к Co^{2+} in vitro.

В группу пациентов с непереносимостью кобальта вошли ранее обследованные 7 (35%) пациентов с резкоположительными, 8 (40%) пациентов с сильноположительными и 5 (25%) пациентов с положительными реакциями к раствору соли CoCl_2 по данным АП.

Методом ИФА IgE-антитела к Co-HSA выявлены у 11 (55%) пациентов, с помощью

РДТК сенсibilизация к раствору соли CoCl_2 обнаружена у 14 (70%) пациентов, а РАПЛ была положительна у 18 (90%) пациентов (табл. 7).

Положительные результаты по РАПЛ и ИФА одновременно наблюдались у 10 (50%) пациентов. IgE-положительными и отрицательными по РАПЛ одновременно были 8 (40%) пациентов. По РАПЛ и ИФА одновременно были 2 (10%) пациента (табл. 8).

По РАПЛ и РДТК положительными были 13 (65%) пациентов; по РАПЛ положительными и отрицательными по РДТК были 4 (20%) пациентов; по РАПЛ отрицательными

ми и положительными по РДТК 1 (5%) пациент и отрицательными по РАПЛ и РДТК были 2 (10%) пациента.

Результаты РДТК и ИФА были положительными у 10 (50%) пациентов; РДТК отрицательным и ИФА положительным были 4 (20%) пациентов; РДТК положительным и ИФА отрицательным были 4 (20%) пациента; отрицательными по РДТК и ИФА были 6 (30%) пациентов.

В контрольной группе пациентов (n=20) IgE-антитела к Co-HSA методом ИФА выявлены не были; к раствору соли CoCl_2 по РДТК сенсibilизация отмечена у 2 (10%) пациентов; по РАПЛ сенсibilизация лейкоцитов к раствору соли CoCl_2 выявлена у 1 (5%) пациента (табл. 9).

Корреляционный анализ полученных данных с Co^{2+} выявил следующие зависимости: 1) прямую сильную корреляцию РАПЛ и АП с CoCl_2 (1%) ($R=0,9$; $p=0,00001$); 2) прямую умеренную корреляцию АП с ИФА ($R=0,45$; $p=0,04$) и АП CoCl_2 (1%) с РДТК ($R=0,55$; $p=0,01$); 3) прямую сильную корреляцию РДТК и ИФА ($R=0,87$; $p=0,0001$); 4) прямую умеренную корреляцию РАПЛ с РДТК ($R=0,57$; $p=0,009$) и РАПЛ с ИФА ($R=0,53$; $p=0,01$).

Анализ результатов диагностики аллергии к Au-HSA и CuCl_2 in vitro.

Известно, что золото инертно по своей биологической сути и не может вызывать аллергических реакций, однако входящая в состав его сплавов медь (до 6%) (чаще всего является причиной возникновения аллергических реакций на золотой сплав. Поэтому целью данного раздела явилось определение сенсibilизации к меди у пациентов с непереносимостью изделий из сплавов золота, с одновременным определением IgE-антитела к Au-HSA методом ИФА для установления причинных аллергенов в развитии непереносимости у пациентов, пользующихся золотыми изделиями.

В данную группу вошли пациенты с непереносимостью изделий из сплавов золота по анамнезу и по данным объективного обследования, из которых у 1 (5%) пациента отмечена резкоположительная реакция, 7 (35%) пациентов сильноположительные и 12 (60%) пациентов положительные реакции к раствору соли CuCl_2 in vivo.

С использованием РДТК сенсibilизация к раствору соли CuCl_2 обнаружена у 11 (55%) пациентов, а РАПЛ была положительна у 15 (75%) пациентов (табл. 10).

Таблица 9

Результаты обследования пациентов контрольной группы на наличие сенсibilизации к Co^{2+} , определяемой в РАПЛ, РДТК и ИФА (n=20)

Методы диагностики in vitro	Положительные реакции n(%)	Отрицательные реакции n(%)
ИФА	0	20 (100%)
РДТК	2 (10%)	18 (90%)
РАПЛ	1 (5%)	19 (95%)

Таблица 10

Результаты обследования пациентов с непереносимостью металлических изделий на наличие сенсibilизации к раствору соли CuCl_2 , определяемой в РДТК и РАПЛ (n=20)

Методы диагностики in vitro	Положительные реакции n(%)	Отрицательные реакции n(%)
РДТК	11(55%)	9(45%)
РАПЛ	15 (75%)	5(25%)

По РАПЛ и РДТК положительными были 5 (25%) пациентов; по РАПЛ положительными и отрицательными по РДТК были 10 (50%) пациентов; по РАПЛ отрицательными и положительными по РДТК были 3 (15%) пациента и 1 (5%) пациент с отрицательными реакциями по РАПЛ и РДТК (табл. 11).

В контрольной группе по РДТК и по РАПЛ сенсibilизация к раствору соли CuCl_2 выявлена у 1 (5%) пациента (табл. 12).

Методом ИФА IgE-антитела к Au-HSA были выявлены у 1(5%) пациента, а в контрольной группе пациентов IgE-антитела выявлены не были.

Корреляционный анализ полученных данных с CuCl_2 и Au-HSA выявил следующие зависимости: 1) прямую умеренную корреляцию РАПЛ и АП ($R=0,67$; $p=0,001$); 2) отсутствие корреляции АП с CuCl_2 (0,5%) и РДТК ($R=0,18$; $p=0,44$) и ИФА(Au-HSA) ($R=0,02$; $p=0,95$); 3) отсутствие корреляции РДТК и ИФА(Au-HSA) ($R=-0,44$; $p=0,55$); 4) отсутствие корреляции РАПЛ с РДТК ($R=-0,18$; $p=0,32$) и с ИФА (Au-HSA) ($R=0,08$; $p=0,72$).

Заключение

Совокупность результатов, полученных в ходе выполнения работы по диагностике

аллергии на металлы у пациентов, дает основание сделать следующие выводы:

1. Установлена прямая корреляция между результатами выявления сенсibilизации к ионам металлов в аппликационных пробах и методами *in vitro*: с реакцией аллeргениндуцированного повреждения лейкоцитов: с NiCl_2 ($R=0,75$; $p=0,0001$), с CrCl_3 ($R=0,79$; $p=0,002$), с CoCl_2 ($R=0,9$; $p=0,00001$), с CuCl_2 ($R=0,67$; $p=0,001$); с реакцией дегрануляции тучных клеток: с NiCl_2 ($R=0,48$; $p=0,03$), с CrCl_3 ($R=0,44$; $p=0,04$), с CoCl_2 ($R=0,55$; $p=0,01$); с результатами иммуноферментного анализа: с Ni^{2+} ($R=0,45$; $p=0,04$), с Cr^{3+} ($R=0,49$; $p=0,02$) и с Co^{2+} ($R=0,45$; $p=0,04$).

2. Доказано наличие прямой корреляции результатов выявления сенсibilизации к металлам с использованием реакции дегрануляции тучных клеток и иммуноферментного анализа: к Ni^{2+} ($R=0,82$; $p=0,0001$), к Cr^{3+} ($R=0,68$; $p=0,0001$) и к Co^{2+} ($R=0,77$; $p=0,0007$).

3. Результаты выявления сенсibilизации к растворам солей с применением реакции аллeргениндуцированного повреждения лейкоцитов прямо умеренно коррелируют с результатами реакции дегрануляции тучных клеток: с NiCl_2 ($R=0,48$; $p=0,03$), с CrCl_3 ($R=0,44$; $p=0,04$), с CoCl_2 ($R=0,55$; $p=0,01$).

4. Установлена прямая умеренная корреляция результатов выявления сенсibilизации

Таблица 11

Соотношение результатов обследования пациентов опытной группы на наличие сенсibilизации к раствору соли CuCl_2 , определяемой в РАПЛ и РДТК (n=20)

Методы диагностики <i>in vitro</i>	Положительные реакции n(%)	Отрицательные реакции n(%)
РДТК+	7 (35%)	5 (25%)
РДТК–	7 (35%)	1 (5%)

Таблица 12

Результаты обследования пациентов контрольной группы на наличие сенсibilизации к раствору соли CuCl_2 , определяемой в РАПЛ и РДТК (n=20)

Методы диагностики <i>in vitro</i>	Положительные реакции n(%)	Отрицательные реакции n(%)
РДТК	1 (5%)	19 (95%)
РАПЛ	1 (5%)	19 (95%)

к ионам металлов с применением реакции аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов и иммуноферментного анализа: с Ni^{2+} ($R=0,45$; $p=0,04$), с Cr^{3+} ($R=0,49$; $p=0,02$), с Co^{2+} ($R=0,45$; $p=0,04$).

Литература

1. Lygre H. Prosthodontic biomaterials and adverse reactions: a critical review of the clinical and research literature // *Acta Odontol. Scand.* -2002. -Vol.60, №1. - P. 1-9.
2. Wataha J.C., Messer R.L. Casting alloys // *Dent. Clin. North. Am.* -2004. - Vol.48, №2. -P.499-512.
3. Максимовский Ю.М., Гринин В.М., Горбов С.И. Биосовместимость сплавов, используемых в стоматологии // *Стоматология.* - 2000. - №4. -С.73-76
4. Beneko V. Nickel: a review of its occupational and environmental toxicology // *Epidemiol. Microbiol. Immunol.* -1983. -Vol.27. -P.237-247.
5. Plaque formation in vitro on wires by gram-negative oral microorganisms (*Veillonella*) / H. Bladen, G. Hageage, F. Pollock et al. // *Arch. Oral. Biol.* -1970. - Vol.15, №2. -P. 127-133.
6. Wise M.D Dykema R.W. The plaque-retaining capacity of four dental materials // *J. Prosthet. Dent.* -1975. - Vol.33, №2. -P.178-190.
7. Новиков, Д.К. Оценка иммунного статуса / Д.К. Новиков, В.И. Новикова. – М.-Витебск, 1996. – 282 с.
8. Новиков, Д.К. Клиническая иммунология / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков. – М.-Витебск, 2006. – 366 с.
9. Новиков, П.Д. Иммунодиагностика / П.Д. Новиков. – Витебск, 2006. – 250 с.
10. Ройт, А. Иммунология/ А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл – М.: Мир, 2000. – 581 с.
11. Хаитов, Р.М. Аллергология и иммунология. Национальное руководство/ Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина. – ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 380 с.
12. Alanko K., Kanerva L., Jolanki R., et al. Oral mucosal disease investigated by patch testing with a dental screening series. *Contact Dermatitis.* 1996. Vol. 34. P. 263-267.

Поступила 02.03.2012 г.

Принята в печать 04.06.2012 г.

ДИМЕНСИОНАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ШИЗОФРЕНИИ: КОНФИРМАТОРНЫЙ ФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ СИМПТОМОВ

КИРПИЧЕНКО А.А.*, ОБЪЕДКОВ В.Г.***, НЕСТЕРОВИЧ А.Н.***

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра психиатрии и наркологии*

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

ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья»***

Резюме. Проблема клинической гетерогенности шизофрении может быть решена субтипированием ее симптоматической структуры методом факторного анализа, с выделением специфических психопатологических дименсий. В данном исследовании, объектом которого являлись 90 больных параноидной шизофренией, конфирматорный факторный анализ психометрических шкал SAPS/SANS позволил выделить в структуре заболевания четыре психопатологические дименсии: параноидную, дезорганизацию, психомоторного обеднения и социальной дезадаптации.

Ключевые слова: шизофрения, дименсиональная модель, факторный анализ, дименсии, SAPS, SANS.

Abstract. The problem of clinical heterogeneity of schizophrenia can be solved by means of subidentification of its symptomatic structure using factor analysis method to reveal specific psychopathologic dimensions. In the present study the object of which was 90 patients with paranoid schizophrenia confirmatory factor analysis of the SAPS/SANS symptom scores has been applied. As a result four psychopathologic dimensions have been revealed: paranoid, disorganization, psychomotor poverty and social dysfunctioning.

На протяжении более чем 100-летней истории изучения шизофрении концептуальные взгляды на это заболевание многократно менялись. В современной литературе все чаще можно встретить понятие «дименсионального» подхода в качестве альтернативного традиционным моделям си-

стематики нозологических единиц в психиатрии последних десятилетий. Мультидименсиональная модель была предложена J. Reynolds [цит. по 3] и применима в отношении ряда расстройств психотического спектра, в частности шизофрении. Дименсии в психопатологической структуре психоза представляют собой специфические и относительно независимые симптоматические паттерны, характеризующиеся собственной временной динамикой, ответом на лечение и формирующие, как следствие, различные мишени терапевтичес-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра психиатрии и наркологии. Моб. тел.: +375 (29) 757-39-06, e-mail: kirpi@tut.by – Кирпиченко А.А.

кого воздействия. Данные эмпирических наблюдений, подтвержденные методами математической статистики, позволили предполагать автономность патогенетических механизмов каждой из клинических размерностей, а также их относительно специфический морфологический субстрат, что и стало предметом научного поиска в нейروпсихиатрии, начиная с последних десятилетий XX века. Результатом всестороннего анализа научной проблемы стал тезис о том, что клиническая вариативность шизофрении может отражать лежащую в ее основе генетическую гетерогенность, детерминирующую специфические метаболические и электрофизиологические процессы в ЦНС на разных этапах патогенеза, и соответствующие им паттерны когнитивной и перцептивной дисфункции. Концепция «промежуточных эндофенотипов» («intermediate phenotype») [11] была использована для объяснения патогенеза сложных, полиморфных и многофакторных заболеваний, позволяя выделить в их структуре относительно простые морфофункциональные аномалии, поддающиеся точной количественной оценке и представляющие собой связующее звено между генетической предрасположенностью (в данном случае шизотаксией) и собственно полиморфными клиническими проявлениями.

Продольные исследования шизофрении демонстрируют, что на протяжении всего курса заболевания симптомы психотизма (бред, галлюцинации), несмотря на «мерцающий» характер, в целом остаются относительно стабильными; дезорганизация имеет тенденцию вовлекать все большую разобщенность речи, поведения и аффекта; негативные симптомы также прогрессируют [4, 18].

На сегодняшний день проблема клинического субтипирования шизофрении не решена и требует дальнейшего изучения. До конца не изучена структура отдельных симптоматических паттернов шизофрении, так же, как и взаимоотношения между ними в общей клинической картине заболевания.

Целью настоящей работы было выделить основные психопатологические дименсии в структуре параноидной шизофрении применительно к выборке пациентов белорус-

ской национальности. Для этого была поставлена задача провести конфирматорный факторный анализ психометрических шкал SAPS/SANS как на уровне отдельных признаков заболевания, так и на уровне суммарных промежуточных баллов симптомов.

Методы

Выборка состояла из 90 пациентов (46 мужчин и 44 женщины) с диагнозом «параноидная шизофрения», установленном в соответствии с критериями МКБ-10, проходивших лечение в ГУ «РНПЦ психического здоровья» в период с сентября 2010 г. по март 2011 г. Клинико-демографические характеристики исследуемой выборки больных шизофренией представлены в таблице 1.

Критериями исключения из исследования являлись: наличие сопутствующих неврологических, органических или любых психических заболеваний, кроме параноидной шизофрении. Все пациенты находились на лечении нейролептиками (типичными и атипичными), и были протестированы после относительной стабилизации психического состояния в период ближайших 1-2 недель после поступления в стационар.

Для количественной оценки выраженности симптомов шизофрении у каждого пациента использовались психометрические шкалы для оценки негативных (SANS the Scale for the Assessment of Negative Symptoms) и позитивных (SAPS the Scale for the Assessment of Positive Symptoms) симптомов. Для каждого симптома вычислялся *общий промежуточный балл* (ОПБ) (сумма баллов каждого входящего в него признака), а также отдельно была дана обобщенная врачебная (*глобальная*) *оценка* (ГО) на основании общего клинического впечатления о выраженности симптома. Следующим этапом была количественная оценка отдельных психопатологических *дименсий* шкал SAPS/SANS в соответствии с дименсиональной моделью Лиддла (позитивная, негативная симптоматика и дезорганизация), путем вычисления суммы промежуточных общих баллов (СПОБ), а также *суммы глобальных оценок* (СГО). В изученной нами литера-

Таблица 1

**Клинико-демографические характеристики исследуемой выборки
больных шизофренией (N=90)**

	Среднее значение	Стандартное отклонение	Диапазон значений
Пол:			
мужчины	46 (51,1%)		
женщины	44 (48,9%)		
Возраст (лет)	28,18	4,47	18-36
Длительность заболевания (лет)	8,6	3,98	1-17
Количество госпитализаций	7,19	5,08	1-30
Средний возраст начала заболевания (лет)	19,75	4,5	14-32

туре последний показатель наиболее часто использовался для статистического анализа психометрических шкал, тем не менее, для максимальной точности и объективизации данных, при проведении факторного анализа, нами использовались суммы промежуточных баллов (СПОБ). Были получены числовые значения для восьми симптомов, 48 признаков, и для каждой из выделенных дименсий.

Для статистической обработки данных использовалась программа SPSS'10.0.

Результаты

Изначально факторный анализ проводился на уровне общих промежуточных баллов (ОПБ) восьми симптомов. Критерий адекватности выборки Кайзера-Мейера-Олкина и

критерий сферичности Барлетта (Approx. Chi-square) составили соответственно 0,569 и 202,867 при $p=0,000$. Метод вращения Varimax применялся к факторам, собственные значения которых превышали 1 (нормализация Кайзера). Результаты преобразованной матрицы факторных нагрузок отражены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, удалось идентифицировать 3 фактора, первый из которых объединяет негативные симптомы и соответствует дименсии «психомоторное обеднение», объясняя при этом 30,6% суммарной дисперсии значений выборки. Второй фактор включает симптомы «бредовые идеи» и «галлюцинации», что соответствует продуктивной психотической симптоматике («искажение реальности»), это объяснило 22,013% суммарной дисперсии. Третий фактор «нагрузили» симп-

Таблица 2

**Преобразованная матрица факторных нагрузок (факторный анализ общих
промежуточных баллов восьми симптомов SAPS/SANS)**

	1	2	3
Аффективное уплощение	0,863	-0,194	
Алогия	0,825	-0,177	0,250
Абулия-апатия	0,672	0,335	-0,231
Ангедония-асоциальность	0,625		-0,253
Бредовые идеи		0,886	0,164
Галлюцинации		0,819	
Формальные расстройства мышления	-0,112		0,862
Странное поведение		0,278	0,711

томы дезорганизации («формальные расстройства мышления» и «странное поведение»), объясняющие 15,745% дисперсии. Данное распределение полностью соответствует трехфакторной структуре шизофрении, предложенной Лиддлем.

Аналогичная структура взаимоотношений между симптомами наблюдается и при проведении бивариантной корреляции: формальные расстройства мышления положительно коррелировали со странным поведением ($r=0,440$, $p=0,000$); бредовые идеи - с галлюцинациями ($r=0,609$, $p=0,000$), а также в меньшей степени со странным поведением ($r=0,291$, $p=0,005$). В пределах фактора негативной симптоматики наиболее сильно коррелировали между собой аффективное уплощение и алогия ($r=0,741$, $p=0,000$) (рис. 1).

Факторный анализ на уровне отдельных признаков шкал SAPS/SANS (48 признаков) позволил выделить 13 факторов, объяснявших вместе приблизительно 72% суммарной дисперсии. Критерий адекватности выборки Кайзера-Мейера-Олкина и критерий сферичности Барлетта (Approx. Chi-square) составили соответственно 0,642 и 2685,7 при $p=0,000$. Учитывая большое количество факторов с малым количеством «нагружающих» их переменных, для облегчения интерпретации данных дополнительно была использована диаграмма «каменистой россыпи» (scree plot), которая

позволила выявить четыре основных фактора, объясняющих 45,1% суммарной дисперсии значений вариант (рис. 2).

Критерий адекватности выборки Кайзера-Мейера-Олкина и критерий сферичности Барлетта (Approx. Chi-square) составили соответственно 0,687 и 2294,768 при $p=0,000$, что говорит об удовлетворительной адекватности выборки для проведения факторного анализа. В процессе проведения факторного анализа были исключены некоторые переменные, распределявшиеся относительно равномерно среди нескольких факторов (бредовые идеи величия, повторяющееся/стереотипное поведение, эмоциональная безответность), либо те из них, которые имели малые абсолютные значения и не «нагружали» значимо ни один из факторов (агрессивное поведение, бредовые идеи ревности, ассоциации по созвучию – последние два признака встречались в выборке пациентов исключительно редко).

Результаты преобразованной матрицы факторных нагрузок сорока двух признаков отражены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, первый фактор включал в себя идеаторные автоматизмы, галлюцинации, а также бредовые идеи воздействия, вины, религиозного содержания (в меньшей степени бред преследования, отношения и ипохондрии). Данные симптомы соответствуют симптомам «первого ранга» по

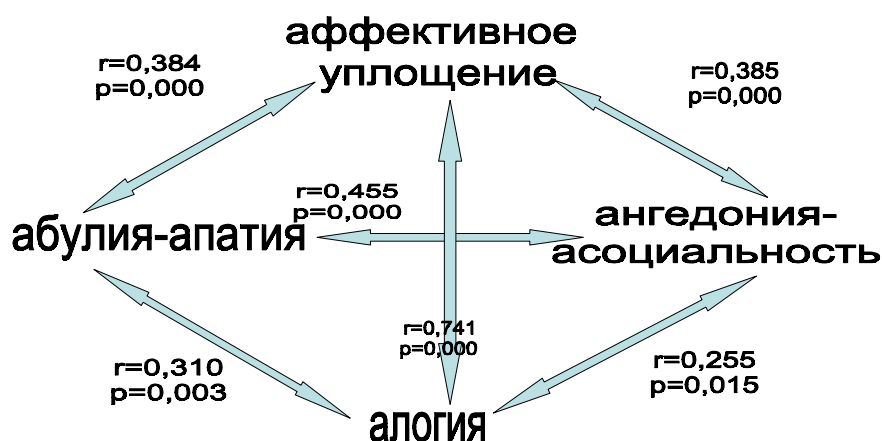


Рис. 1. Структура корреляции между негативными симптомами шизофрении (SANS/SAPS).

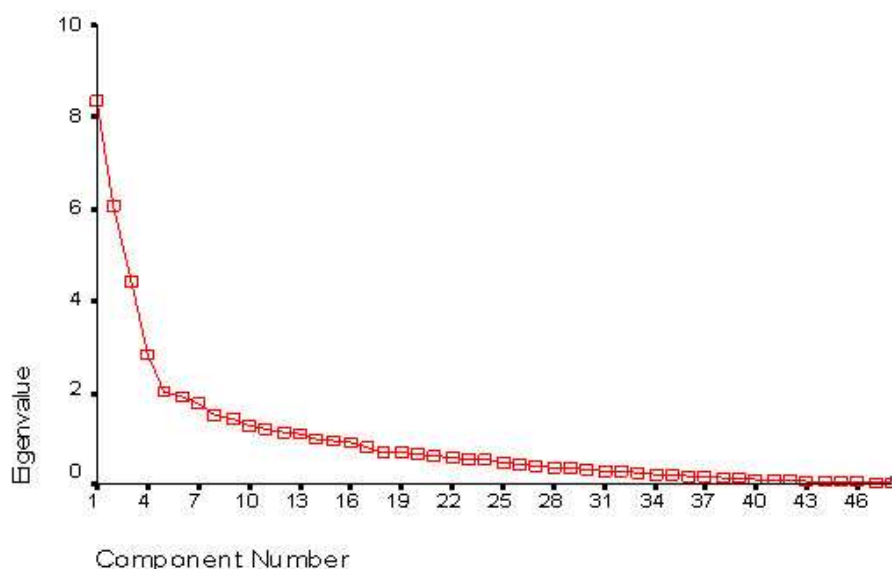


Рис. 2. Факторный анализ признаков SAPS/SANS: диаграмма «каменистой россыпи».

Schneider и отражают параноидный характер болезненных проявлений. *Второй фактор* включал в себя формальные расстройства мышления, бедность содержания речевой продукции, странности в социальном и сексуальном поведении, а также в одежде и внешнем виде. Данные признаки являются проявлением дезорганизации, т.е. разобщенности психических процессов, обуславливающей неадекватное поведение и разорванную речь. *Третий фактор* «нагрузили» преимущественно симптомы аффективного уплощения и алогии; в меньшей степени отвлекаемость и неопределенность. Такие симптомы заболевания представляют собой проявления «дефицитарного» психического статуса на момент обследования: бедность произвольной и непроизвольной моторики, аутизм, труднодоступность продуктивному контакту, неспособность адекватно воспринимать внешние стимулы и реагировать на них, что может быть обобщено дименсией «психомоторное обеднение». Следует отметить, что данный фактор может включать в себя изменения, обусловленные побочным действием антипсихотических препаратов, что требует в свою очередь корректировки с учетом хлорпромазинового эквива-

лента получаемой дозы нейролептика. *Четвертый фактор* максимально «нагружали» симптомы ангедонии-асоциальности, отражающие, с одной стороны, дефицит социального функционирования пациента и его вовлеченности в межличностные отношения, с другой стороны - низкое качество жизни больного. Данный фактор демонстрирует степень выраженности «вторичного» шизофренического дефекта, отражающего дезадаптацию пациента в сфере межличностных отношений и низкую степень интеграции в социальное окружение; данный тип патологии проявляется в «длиннике» заболевания и в меньшей степени детерминирован побочными эффектами лекарственной терапии. Таким образом, вновь созданные факторные переменные представляют собой четыре психопатологические дименсии в структуре шизофрении: параноидную (симптомов «первого ранга»), дезорганизации, психомоторного обеднения и социальной дезадаптации.

Обсуждение

Факторный анализ на уровне суммарных промежуточных баллов восьми симптомов

Таблица 3

**Преобразованная матрица факторных нагрузок
(факторный анализ 42 признаков SAPS/SANS)**

	1	2	3	4
Вкладывание мыслей	0,772			
Бред открытости (чтения) мыслей	0,738			
Слуховые галлюцинации	0,724			
Комментирующие голоса	0,722			
Зрительные галлюцинации	0,683			
Бред воздействия	0,666			
Трансляция мыслей	0,613			
Религиозный бред	0,598			
Обонятельные галлюцинации	0,590			
Отнятие мыслей	0,577			
Голоса, разговаривающие между собой	0,565			
Телесные/тактильные галлюцинации	0,560			
Бред виновности/ греховности	0,522			
Бред преследования	0,381			
Бред отношения	0,352			
Ипохондрический бред	0,344			
Соскальзывания		0,903		
Разорванность мышления		0,877		
Бедность содержания речевой продукции		0,866		
Ответы по касательной		0,832		
Паралогичность		0,762		
Обстоятельность		0,706	-0,328	
Речевой напор (логорея)		0,650	-0,491	
Социальное и сексуальное поведение		0,404		
Одежда и внешний вид		0,403		
Задержка ответов			0,791	
Бедность речи		-0,351	0,759	
Застывшее выражение лица			0,681	0,362
Бедность экспрессивных жестов		-0,335	0,677	0,345
Недостаточность речевых интонаций			0,640	
Снижение спонтанных движений			0,628	0,332
Отвлекаемость			0,555	
Бедность зрительного контакта			0,534	
Неадекватный аффект			0,507	-0,384
Остановки (блокировка, обрывы мыслей)			0,505	
Неопрятность в одежде			0,456	
Недостаток настойчивости в труде и учебе			0,376	
Отношения с друзьями и коллегами				0,709
Снижение интересов и активности				0,668
Сексуальные интересы и активность				0,648
Способность к интимным чувствам и близости				0,585
Физическая анергия				0,532

SAPS/SANS подтвердил трехмерную модель структуры шизофрении Лиддла. Воспроизводимость классической факторной триады свидетельствует о репрезентативности исследуемой выборки в отношении всей категории больных шизофренией, а также о соответствии применявшихся методов клинической оценки критериям объективности. Методологическим ограничением данного исследования можно считать отсутствие учета хлорпромазинового эквивалента получаемой пациентом дозы нейролептиков к моменту обследования.

Факторный анализ на уровне отдельных признаков заболевания оказался более информативным и позволил выявить в структуре шизофрении четыре независимые психопатологические дименсии.

Автономность симптоматических паттернов в структуре шизофрении свидетельствует о потенциальном противоречии, лежащем в основе этиопатогенеза различных психопатологических дименсий. Данное противоречие содержит потенциал для дальнейшего разнонаправленного развертывания принципиально различных свойств шизофренического эндофенотипа в проекции строго специфичных для них психопатологических паттернов (нейрокогнитивной дисфункции, аномалий морфологического субстрата, метаболических сдвигов и др.). Важнейшей задачей для дальнейшей валидации выделенных психопатологических дименсий, помимо поиска новых когнитивных и нейроанатомических коррелятов, является исследование лежащего в их основе генетического полиморфизма. Особый интерес в этой связи представляют дименсии позитивных симптомов и дезорганизации. Важным представляется и то, что поиск соответствующих коррелятов должен вестись не только на уровне обобщенной оценки каждой из дименсий шизофрении, но и на уровне отдельных ее составляющих, т.е. симптомов и признаков.

Заключение

1. Психопатологическая структура шизофрении включает в себя четыре независи-

мые клинические дименсии: параноидную, дезорганизации, психомоторного обеднения и социальной дезадаптации.

2. Дефект социального функционирования (симптомы ангедонии-асоциальности, физическая анергия) представляет собой независимую психопатологическую размерность и является проявлением «вторичных» дефицитарных расстройств шизофрении, отражающих дезадаптацию пациента в сфере интерперсональных взаимоотношений, а также низкое качество его жизни.

3. Факторный анализ, проводимый на уровне отдельных признаков SAPS/SANS, является более информативным и наглядным для описания дименсиональной структуры шизофрении, что имеет значение для дальнейших исследовательских перспектив, поскольку означает необходимость включать в исследования корреляты не только дименсий, но и отдельных симптомов и признаков заболевания.

4. Использование дименсиональной модели шизофрении в клинической практике позволит максимально оптимизировать терапевтическую стратегию с учетом преобладающего типа расстройств у каждого конкретного пациента.

5. Дефект социального функционирования представляет собой отдельную мишень терапевтического воздействия, что предполагает необходимость тренировки у больных шизофренией навыков интерперсональной коммуникации и социальной активности.

Литература

1. Мосолов, С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств / С. Н. Мосолов. – М., 2001. – 51 с.
2. Наследов, А.Д. SPSS: Компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках / А. Д. Наследов. – СПб. : Питер, 2005. – 416 с.
3. Смулевич, А.Б. Неманифестные этапы шизофрении - психопатология и терапия / А.Б. Смулевич // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – № 5.
4. Symptoms of schizophrenia: Methods, meanings, and mechanisms / N.C. Andreasen [et al.] // Archives of General Psychiatry. – 1995. – Vol. 52. – P. 341–352.
5. A longitudinal study of symptom dimensions in

- schizophrenia / S. Arndt [et al.] // Archives of General Psychiatry. – 1995. – Vol. 52. – P. 352–360.
6. Factor structure of the Negative Symptom Assessment / B.N. Axelrod [et al.] // Psychiatry Research. – 1994. – Vol. 52. – P. 173–179.
 7. Two-year outcome in first-episode schizophrenia: predictive value of symptoms for quality of life / Ho Beng-Choon [et al.] // The American Journal of Psychiatry. – 1998. – Vol. 155, N 9.
 8. Blanchard, J.J. The neuropsychological signature of schizophrenia: generalized or differential deficit? / J.J. Blanchard, J.M. Neale // American Journal of Psychiatry. – 1994. – Vol. 151. – P. 40–48.
 9. Bunk, D. Symptom dimensions in the course of childhood-onset schizophrenia / D. Bunk, C. Eggers, M. Klapal // European Child & Adolescent Psychiatry. – 1999. – Suppl. 1. – P. I/29–I/35.
 10. Carpenter, W. T. J. R. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept / W.T.J.R. Carpenter, D.W. Heinrichs, A. M. I. Wagman: The American Journal of Psychiatry 1988; 145: 578–583
 11. Gottesman, I.I. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions / I.I. Gottesman, T.D. Gould // American Journal of Psychiatry. – 2003. – Vol. 160. – P. 636–645.
 12. Grube, B.S. Meta-analysis of symptom factors in schizophrenia / B.S. Grube, R. M. Bilder, R. S. Goldman // Schizophrenia Research. – 1998. – Vol. 31. – P. 113–120.
 13. Johnstone, E.C. Validation of three dimensions of schizophrenic symptoms in a large unselected sample of patients / E.C. Johnstone, C.D. Frith // Psychological Medicine. – 1996. – Vol. 26. – P. 669–679.
 14. Empirical assessment of the factorial structure of clinical symptoms in schizophrenia: negative symptoms / R.S.E. Keefe [et al.] // Psychiatry Research. – 1992. – Vol. 44. – P. 153–165.
 15. Delusions in Individuals with Schizophrenia: Factor Structure, Clinical Correlates, and Putative Neurobiology / D. Kimhy [et al.] // Psychopathology. – 2005. – Vol. 38. – P. 338–344.
 16. Evidence for a role of the NOS1AP (CAPON) gene in schizophrenia and its clinical dimensions: an association study in a South American population isolate / B. Kremeyer [et al.] // Human heredity. – 2009. – Vol. 67. – P. 163–173.
 17. Relationship between neurological «soft signs» and syndromes of schizophrenia / A.K. Malla [et al.] // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 1997. – Vol. 96. – P. 274–280.
 18. A prospective longitudinal 10-year study of schizophrenia's three major factors and depression / J. Marengo [et al.] // J. Psychiatry Research. – 2000. – Vol. 97. – P. 61–67.

Поступила 12.04.2012 г.
Принята в печать 04.06.2012 г.

РОЛЬ СЕМЕЙНОЙ СРЕДЫ В ФОРМИРОВАНИИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ У ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ МУЖСКОГО ПОЛА

КОПЫТОВ А.В.

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

Резюме. В статье представлены результаты исследования 397 субъектов подросткового и молодого возраста (14-25 лет), страдающих алкогольной зависимостью (АЗ), и 213 лиц группы сравнения того же возраста без алкогольных проблем. Изучено влияние семейной социальной среды на формирование АЗ у данного контингента. Установлено влияние семейного уклада, взаимоотношений, материального положения в качестве предикторов риска для АЗ. Определена прогностическая протективная модель семейных факторов в отношении раннего формирования АЗ.

Ключевые слова: семья, алкогольная зависимость, подростки, молодые люди, факторы риска.

Abstract. In this article the results of the study of 397 subjects of adolescent and young age (14-25 years) suffering from alcohol dependence (AD), and 213 subjects of the comparison group of the same age without alcohol-related problems are presented. The impact of family social environment on the development of AD in this cohort has been studied. The influence of family mode, relationships, and financial status as the risk predictors of AD has been revealed. The prognostic protective model of family factors with regard to early AD development has been determined.

Многие исследования, посвященные подростковой алкоголизации, ставят в центр внимания поведение самых ранних и самых ближайших источников этих проблем – родителей [8]. Семья является важнейшим институтом социализации личности,

где человек получает первый опыт социального взаимодействия.

Структура семьи рассматривается среди факторов риска злоупотребления подростками психоактивных веществ (ПАВ). Предполагают, что как полные, так и неполные семьи могут предрасполагать подростка к проблемам, вызванным с употреблением ПАВ. Результаты исследований оказались противоречивыми. Одни авторы находили связь неполной

семьи с употреблением и злоупотреблением ПАВ подростками, другие не находили этой связи. Выяснилось, что большое значение имеет тип или качество взаимоотношений между родителями и подростком при любой структуре семьи [12].

В последнее время в наркологии уделяют внимание теории семейных систем [12; 13]. Семейная система характеризуется структурой и поведением. Структуру составляют такие подсистемы, как родители, дети, другие члены семьи, которые постоянно взаимодействуют между собой. Теория семейных систем признает, что употребление ПАВ подростком - это не только проблема подростка, но и проблема семьи. Следовательно, употребление ПАВ подростком рассматривают как продукт семейных взаимоотношений и взаимодействий, равно как и симптом дисфункции семьи, относящийся к неспособности семьи в выполнении задач, которые ставит каждая стадия жизненного цикла семьи.

Алкогольная зависимость (АЗ) у родителей - известный фактор риска развития употребления и злоупотребления ПАВ молодежью [11]. Родительский алкоголизм сам по себе служит стрессором, формирующим краткосрочные или долговременные проблемы, включая разрушение семейного уклада, ролей воспитания, родительской социальной поддержки, супружеского функционирования [6].

Связь между семейными стрессами и злоупотреблением ПАВ подростками может быть обусловлена несовершеннолетними родителско-детскими отношениями. Дети в алкогольных семьях могут быть более информированы об употреблении ПАВ и, следовательно, более уязвимы, чем дети из благополучных семей.

У детей из дисфункциональных семей, особенно с пьющим отцом, имеются более выраженные нарушения поведения и вероятность злоупотребления алкоголем. В одном из обзоров [13] связанные с семьей факторы риска обобщены следующим образом. Это конфликты и насилие в семье, проблемы управления поведением подростка, семейная дезорганизация, недостаток сплоченности семьи, повышенный уровень стресса, употребление

ПАВ членами семьи, нечеткие правила и непостоянство санкций в отношении ПАВ, ревность среди сибсов, плохое наблюдение за ребенком, плохая дисциплина, уровень образования родителей, нереалистические ожидания в развитии.

Семейные факторы риска другие авторы формулировали следующим образом [9; 10]. Это адаптация к разводу, повторному браку родителей, выраженное ухудшение семейных взаимоотношений; негативные коммуникации в паре родитель-ребенок; плохой мониторинг со стороны родителей; нечеткие семейные правила, ожидания и поощрения; употребление ПАВ родителем или сибсом; хаотический уклад семейной жизни, в особенности в случаях, когда родители злоупотребляют ПАВ или страдают душевным заболеванием; хроническое внутрисемейное напряжение и разлад.

Актуальной данной проблемы, противоречивость данных литературы, отсутствие подобного рода исследований в нашей республике привели к необходимости изучения данной проблемы на подростках и молодых людях белорусской популяции.

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

Задачи исследования – изучить влияние семейного уклада на формирование АЗ; изучить влияние отношений между родителями и материального положения на формирование АЗ в группах; провести сравнительный анализ полученных данных с данными в контрольной группе; создать модель семьи-риска для формирования АЗ; обосновать предложения по коррекции установленных взаимовлияющих тенденций для повышения эффективности лечения АЗ у данного контингента.

Цель исследования – определение роли и влияния семейного уклада и взаимоотношений на формирование АЗ у подростков и молодых людей мужского пола для обоснования коррекционных и профилактических мероприятий.

Характеристика выборки. В исследовании приняли участие 610 человек мужского

пола. В соответствии с дизайном и целями работы общая выборка была разделена на нескольких групп. Основная группа (ОГ) состояла из 397 субъектов от 14 до 25 лет с диагнозом АЗ, состоящих на учете у наркологов и/или проходивших лечение у врачей-наркологов. Контрольная группа (КГ) из 213 человек без АЗ. Общая характеристика выборки представлена в таблице 1.

Обследование проводилось не ранее, чем через 10 дней после последнего употребления алкоголя, при отсутствии признаков состояния отмены и получении добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: соматические и психические заболеваниями в стадии обострения, с выраженными когнитивными нарушениями.

Методы

Диагностика АЗ производилась на основании скрининг-теста AUDIT и критериев МКБ-10 [1, 3]. Основные анамнестические сведения были систематизированы посредством Белорусского индекса тяжести аддик-

ции для клинического применения и обучения («Б-ИТА», версия 2.3-3.01.2001) [5].

Для определения влияния семейных стрессовых факторов в анализ включены различные переменные: особенности семейного уклада, внутрисемейных отношений, материального положения.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS 17.0.

Результаты и обсуждение

В ОГ больше (табл. 2) лиц, воспитывавшихся в деструктивных и алкогольных семьях, в КГ – в благополучных ($\chi^2=69,18$; $p<0,05$). Удельный вес лиц, воспитывавшихся в распавшихся семьях ОГ и КГ, не отличается.

Несмотря на данные табл. 2, открытым остается вопрос об оценке риска влияния каждого из этих факторов на формирование АЗ у лиц ОГ. Данные статистического анализа представлены в таблице 3.

Данные значений OR и 95% CI, представленные в таблице 3, показывают, что фак-

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./специальное (%)	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

Распределение исследуемого контингента в зависимости от семейного уклада

Вид семьи	ОГ, %	КГ, %	p
Благополучная	38,4	69,4	<0,05
Распавшаяся	26,2	23,4	>0,05
Деструктивная	12,0	3,8	<0,05
Алкогольная	23,4	3,3	<0,05

Таблица 3

Оценка риска (OR) влияния семейного уклада на АЗ у лиц ОГ

	OR	95% CI	Se	Sp	AUC	p
Благополучная	1,41	0,99-2,02	69,4%	38,4%	0,54	>0,05
Распавшаяся	2,02	1,33-3,45	40,5%	74,7%	0,58	>0,05
Деструктивная	5,66	2,57-12,44	23,8%	94,7%	0,6	<0,05
Алкогольная	12,6	5,65-28,24	37,9%	95,4%	0,66	<0,05

Примечание: 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

Распределение исследуемого контингента воспитывающихся в семьях с различными отношениями между родителями

Отношения между родителями	ОГ, %	КГ, %	p
Удовлетворительные	36,3	67,4	<0,05
Конфликтные	63,7	32,6	<0,05

торами риска, влияющими на формирование АЗ в ОГ, являются проживание в распавшихся, деструктивных, алкогольных семьях.

На уровень семейного дистресса оказывают влияние отношения между родителями. Данные в таблице 4.

По данным таблице 4, в КГ больше субъектов воспитывавшихся в семьях, где отношения между родителями были удовлетворительными, в ОГ – конфликтными ($\chi^2=46,11$; $p<0,05$).

Произведен расчет оценки риска конфликтных отношений между родителями на формирование АЗ: OR=3,62; 95%CI[2,47-5,28]; Se=63,7%; Sp=67,4%; AUC=0,65 ($p<0,05$).

В ОГ 40,8% исследуемых считали брак родителей удачным, в КГ таких было 60,1%

($\chi^2=19,12$; $p<0,05$). Для оценки данного параметра в качестве фактора риска формирования АЗ произвели статистический анализ: OR=2,19; 95%CI[1,54-3,11]; Se=59,2%; Sp=60,1%; AUC=0,6 ($p<0,05$).

В ОГ 18,5% субъектов, в КГ 6,7%, проживавших в семьях низким материальным достатком ($\chi^2=15,28$; $p<0,05$). При производстве расчета диагностического отношения шансов установлено: OR=3,64; 95%CI[1,57-8,43]; Se=73,9%; Sp=56,3%; AUC=0,65 ($p<0,05$).

Одним из аспектов семейной среды является алкогольное поведение родителей. Произвели оценку риска данного предиктора в обеих группах. Частое употребление алкоголя родителями (OR=3,03; 95%CI[1,83-5,0]; Se=45,74%; Sp=78,23%; AUC=0,62; $p<0,05$) и

в больших количествах ($OR=7,21$; $95\%CI[3,49-14,89]$; $Se=43,9\%$; $Sp=90,2\%$; $AUC=0,67$; $p<0,05$) являются факторами риска формирования АЗ в подростковом и молодом возрасте.

Все вышеперечисленные факторы чаще встречаются не изолированно, а оказывают влияние на зависимую переменную во взаимодействии. Для определения прогностически благоприятной модели семейного уклада и отношений на формировании здорового подростка и молодого человека проведен статистический анализ в виде логистической регрессии. В качестве зависимой переменной использовали бинарную переменную, представленную отсутствием или наличием АЗ. В качестве независимых переменных - особенности семейного уклада, отношения между родителями, частота и количество употребления в семьях.

Для получения адекватной модели понадобилось четыре шага, чтобы включить все значимые переменные в уравнение регрессии. По сравнению с тремя предыдущими моделями четвертая имеет наиболее высокий R^2 Нейджелкерка $=0,26$ и величину $-2\text{Log Likelihood}=532,4$. Воздействие всех предикторов полученной модели на зависимую переменную является статистически значимым ($\chi^2=98,8$; $df=7$; $p<0,05$). В таблице 5 представлены эффекты включения переменных в уравнение регрессии.

Данная прогностическая модель оказалась верной для 70,1% исследуемых субъектов. По данным коэффициентов регрессионного уравнения (В), величины (eВ) и критериев значимости (Wald) для каждого из коэффициентов В (табл. 5) все переменные, вклю-

ченные в модель, оказывают протективное влияние на формирование АЗ в подростковом и молодом возрасте.

С учетом полученных данных наиболее значимым фактором семейного уклада является проживание в распавшихся, деструктивных, алкогольных семьях. Такие условия являются стрессовой ситуацией для детей и подростков. Однако с учетом величины OR и данных AUC только факторы «деструктивная» и «алкогольная» семья можно отнести к устойчивым социальным маркерам риска для формирования АЗ в подростковом и молодом возрасте. Фактор «распавшаяся» семья можно рассматривать в качестве предиктора при формировании алкогольной зависимости, но для его реализации необходимы определенные условия. Одним из таких условий может быть пол пьющего родителя и ребенка. Существуют исследования, описывающие влияние фактора неполной семьи на личность ребенка. Так, установлено, что мальчики гораздо острее девочек воспринимают отсутствие отца. В таких семьях мальчики более беспокойны, более агрессивны и задиристы. Особенно сильно заметна разница между мальчиками в семьях с отцами и без них в первые годы жизни детей. В одном из исследований было показано, что двухлетние дети, чьи отцы умерли еще до их рождения, живя с матерями-вдовами, были менее самостоятельны, проявляли тревожность и агрессивность в большей степени, чем дети, у которых были отцы. При изучении детей старшего возраста выяснилось, что поведение мальчиков, чье детство прошло без отцов, оказалось менее мужественным в сравнении с теми, у кого были отцы [4].

Таблица 5

Переменные в уравнении регрессии протективной модели

Переменные	В	S.E.	Wald	df	p	Exp(B)
Благополучная семья	1,87	0,48	15,11	1	0,00	6,47
Распавшаяся семья	1,37	0,49	7,81	1	0,00	3,95
Употребление алкоголя в семье в небольших количествах	0,95	0,44	4,67	1	0,03	2,58
Constant	-2,92	0,51	32,92	1	0,00	0,05

В настоящем исследовании отсутствие влияния воспитания в распавшейся семье в качестве социального маркера, по сравнению с воспитанием в деструктивных и алкогольных семьях, можно объяснить особенностями выборки, которая состояла из лиц мужского пола. Подростки, вырастая в алкогольных семьях, в детском и подростковом возрасте имитируют алкогольное поведение отца. В исследованной выборке лиц ОГ алкогольные проблемы имеются у 27,0% отцов, у 1,9% матерей, у 5,4% обоих родителей ($p < 0,05$). В распавшейся семье чаще встречается модель семьи без отца, страдающего АЗ и, соответственно, нет объекта для подражания алкогольного поведения. Следовательно, такая семья оказывает менее «травматичный» опыт в плане стрессового воздействия и риска формирования алкогольного аддиктивного поведения. Полученные результаты относительно распавшейся семьи созвучны с результатами других исследователей, которые неоднозначно оценивают саму ситуацию развода родителей и распада семьи. По данным литературы, недавний развод родителей может быть стрессором для подростка и поэтому влияет на потребление алкоголя. Давно пережитый развод родителей может быть меньшим стрессором. Результаты, по мнению авторов, могут объясняться тем, что дети недавно разведенных родителей находятся под стрессом либо они моделируют поведение своих родителей. Возможно, что развод был связан с повышенным потреблением алкоголя родителем. Кроме того, дети, перенесшие развод родителей, могут быть психологически более ранимыми и поэтому они испытывают на себе большее давление сверстников [7].

Конфликты между родителями определяют напряженную ситуацию в семье и являются значимыми стрессовыми факторами для детей. Учитывая, что среди подростков и молодых людей с алкогольными проблемами большинство воспитывались в семьях, где имеются конфликтные отношения между родителями, данный фактор можно рассматривать в качестве фактора риска в детстве у исследуемых субъектов, на формирование АЗ в подростковом и молодом возрасте.

Аналогичные данные представлены в работах Москаленко В.Д. Конфликтность в семье, неправильное воспитание и связанная с этим педагогическая и социальная запущенность, обстановка безнадзорности способствуют сближению этих детей и подростков с асоциальной компанией, формированию «криминальных установок», делинквентному стилю жизни и нарушению психосоциальной адаптации. Следовательно, наркологические заболевания являются проявлением болезни семьи в целом. Это подтверждается не только высоким уровнем наследственной отягощенности по наркологическим заболеваниям и различным характерологическим аномалиям, но и тем, что эти семьи, как правило, отличает высокая степень дезорганизации семейной жизни [2].

Фактор субъективной оценки качества брака родителей косвенно отражает состояние семейной обстановки, особенности взаимоотношений между родителями и влияет на формирование образа семьи. Установлено, что оценка брака родителей как «неудовлетворительного» является прогностически неблагоприятным фактором для формирования АЗ в подростковом и молодом возрасте.

Материальное положение родительской семьи может выступать в качестве фактора, который косвенно может влиять на общую атмосферу в семье. Низкое материальное положение ограничивает степень выбора детей и создает в некоторой мере ситуацию отсутствия возможности альтернативного, социально адаптивного неалкогольного поведения.

В результате работы получена регрессионная модель, связанная с алкогольным поведением подростков и молодых людей. Представленные в модели семейные факторы являются наиболее влиятельными при их комплексном воздействии в качестве протективных (защитных) в отношении формирования АЗ в подростковом и молодом возрасте. Факторы, не вошедшие в прогностическую протективную модель, можно расценить как факторы неблагоприятно влияющие на алкогольное поведение. Анализируя возможные варианты предполагаемых моделей с учетом бо-

лее адекватного сочетания факторов, можно предположить следующие семейные сценарии. В первом варианте – это алкогольные, деструктивные семьи с конфликтными семейными отношениями, частым употреблением алкоголя и в больших количествах. При воспитании в такой семье высок риск формирования АЗ. Второй сценарий предполагает полную или распавшуюся семью (вариант с уходом из семьи отца), удовлетворительными отношениями между родителями (при полной семье), редким и небольшим количеством употребления алкоголя. Такая семья является благоприятной для воспитания здорового подростка. Первую модель желательно рассматривать при социально-психологической коррекции алкогольных проблем.

Заключение

1) на формирование АЗ у подростков и молодых людей оказывают влияние особенности семейной среды;

2) проживание в деструктивных и алкогольных семьях является фактором риска формирования АЗ у данного контингента;

3) оценка брака родителей как «неудовлетворительного» и низкое материальное положение следует рассматривать как неблагоприятные факторы для АЗ;

4) семейные алкогольные традиции с частым употреблением алкоголя и в больших количествах взрослыми благоприятствует формированию АЗ у детей;

5) полная или распавшаяся (с уходом пьющего отца) семья, с удовлетворительными отношениями между родителями (при полной семье), редким и небольшим количеством употребления алкоголя выполняет защитную функцию в отношении АЗ у подростков и молодых людей;

6) в психокоррекционных мероприятиях следует уделять существенное внимание на коррекцию внутрисемейных отношений.

Литература

1. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. – СПб: «АДИС». - 1994.
2. Москаленко, В.Д. Зависимость: семейная болезнь/ В.Д. Москаленко. – М.: ПЕРСЭ, 2004. – 336 с.
3. Наркология: национальное руководство/под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
4. Реан А. А., Бордовская Н. В., Розум С. И. Психология и педагогика. -Спб.: Питер, 2006. – 432 с.
5. Руководство по ведению протоколов Белорусского индекса тяжести аддикции (B-ASI)/В.Б. Поздняк и др.//Белорусский наркологический проект [Электронный ресурс]. – 2001. – Режим доступа: <http://www.beldrug.org>.
6. Chassin, L. Parental alcoholism as a risk factor, in handbook of children's coping: linking theory and intervention / L. Chassin, M. J. Barrera, H. Montgomery. – New York, N. Y. : Plenum Press, 1997. – P. 101-129.
7. Jeynes, W. H. The effects of parental divorce on their children's consumption of alcohol/ W. H. Jeynes // Youth and adolescence. - 2001. - Vol. 30, N. 3. - P. 305-319.
8. Latendresse, S.J. Parenting Mechanisms in Links Between Parents' and Adolescents' Alcohol Use Behaviors/ S.J. Latendresse [et al.]// Alcohol Clin. Exp. Res. – 2008. – Vol. 32, №2. –P. 322-330.
9. Mason, A. Family, religious, school and peer influences on adolescent alcohol use: A longitudinal study/ A. Mason, M. Windle //Stud. Alcohol. 2001. - Vol. 62. -P. 44-53.
10. Moon, D.G. Family risk: ind resiliency factors, substance use, and the drug substance process in adolescence / D.G. Moon, K.M. Jackson, M.L. Fecht / J Drug Educ. – 2000. – Vol. 30, № 4. – P. 373–398.
11. Sher, K. J. Children of Alcoholics: A Critical Appraisal of Theory and Research / K. J. Sher. – Chicago : University of Chicago Press, 1991. – 236 p.
12. Stewart, Ch. Family factors of low-income African_American youth associated with substance abuse: an exploratory an analysis //J. of Ethnicity in Substance Abuse. - 2002. - Vol. 1, № 1. - P. 97-103.
13. Vakalahi H.F. Adolescent substance use and famil. based risk and protective factors: A literature review / J. Drug Educ. - 2001. - Vol. 31, N. 1. - P. 29-44

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА АДГЕЗИВНЫХ ВОЛОКОННЫХ КОНСТРУКЦИЙ

ЛУЦКАЯ И.К., КАВЕЦКИЙ В.П.

*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
кафедра терапевтической стоматологии*

Резюме. Представленная статья освещает результаты комплексной оценки качества адгезивных волоконных конструкций, изготовленных с использованием различных типов и вариантов расположения армирующего волоконного каркаса. Рассмотрены полученные данные лабораторных исследований по определению прочностных характеристик адгезионного соединения «зуб-протез» на образцах с различным типом и расположением армирующего каркаса. Разработаны критерии оценки качества адгезивных конструкций в отдаленные сроки. Рассматриваются ближайшие и отдаленные результаты изготовления адгезивных конструкций. В статье проанализированы результаты внедрения рекомендаций по изготовлению адгезивных волоконных конструкций. Даны практические рекомендации.

Ключевые слова: *малые дефекты зубного ряда, адгезивная волоконная конструкция, армирующий каркас, критерии оценки качества, прочность адгезионного соединения.*

Abstract. The given article presents the results of complex assessment of the quality of the adhesive fiber-reinforced composites produced with the use of various types and various position of fiber framework. The obtained data of the laboratory investigations aimed at determining the strength of the adhesive «tooth-prosthesis» connection using specimens with various fiber framework type and position have been reviewed. The criteria for assessing the quality of the adhesive composites for perspective have been developed. Short- and long-term results of fabricating adhesive composites have been considered. The results of introducing the recommendations for the production of the adhesive fiber-reinforced composites have been analyzed. Practical recommendations have also been given.

Современный подход к восстановлению малых дефектов зубного ряда основан на эффективном и своевременном их устранении с целью профилактики развития зубочелюстных аномалий и эстетических нарушений [1, 3, 4]. На сегодняшний день, на-

ряду с применением классических замещающих методик для решения поставленных задач, стоматологи в практике все чаще используют альтернативные конструкции. Бурное развитие материаловедения, а также стремление свести к минимуму существенный объем препарирования, сопровождающий изготовление традиционных мостовидных протезов, позволили успешно восстанавливать целостность зубного ряда с помощью адгезивных

Адрес для корреспонденции: 220013, г. Минск, ул. П.Бровки, 3, Белорусская медицинская академия последипломного образования. Моб.тел.: +375 (29) 631-65-28, e-mail: info@belmapo.edu.by – Луцкая И.К.

волоконных конструкций (АВК) [5, 6, 7]. Применение данных протезов открывает широкие возможности для стоматологов различной специализации, но является достаточно сложным методом, весьма чувствительным как к планированию, так и к поэтапному проведению всех манипуляций. Результаты использования АВК показали, что их основной и практически единственной проблемой является разрушение адгезионного соединения промежуточной части конструкции с опорными зубами [8, 9]. Опубликованные данные научных исследований о влиянии расположения волоконного армирующего каркаса на показатели прочности современных адгезивных конструкций неоднозначны и не позволяют определить алгоритм моделирования АВК в различных клинических ситуациях [10, 11, 12, 13]. Таким образом, существует необходимость разработки рекомендаций к дифференцированному выбору метода изготовления АВК в соответствии с локализацией дефекта зубного ряда.

Цель исследования – провести комплексную клинико-лабораторную оценку качества АВК, изготовленных с использованием различных типов и вариантов расположения армирующего волоконного каркаса.

Методы

Проанализированы результаты изготовления АВК у 127 пациентов в возрасте от 25 до 53 лет с малыми включенными дефектами зубных рядов (III и IV классов по Кеннеди), которые были разделены на три группы. Первую группу наблюдения составили 17 пациентов (41,2% мужчин и 58,8% женщин) с АВК, изготовленными практикующими врачами-стоматологами (группа ретроспективного анализа). За период 2007–2010 гг. на базе кафедры общей стоматологии БелМАПО было изготовлено 110 (43,64% мужчин и 56,36% женщин) адгезивных волоконных конструкций с различным расположением армирующего каркаса. Из них во вторую группу (группа сравнения) вошла 31 АВК, изготовленная на начальном этапе исследования по традиционным подходам к выбору варианта расположения армирующего каркаса и моделированию

протеза. Третью группу (основную) составили 79 конструкций, выполненных на основании разработанных нами рекомендаций к дифференцированному выбору метода изготовления АВК с учетом локализации дефекта зубного ряда [2].

На момент изготовления АВК у пациентов всех групп регистрировались хорошая гигиена полости рта ($\text{ОНИ-S}=0,44\pm0,014$), легкая степень воспаления десны ($\text{GI}=0,14\pm0,011$), средняя степень интенсивности кариозного процесса ($\text{КПУ}=13,85\pm0,39$), физиологический прикус, отсутствие очагов хронической апикальной инфекции.

Для лабораторной оценки прочности адгезионной связи нами были подготовлены 120 образцов. Все опытные образцы были разделены на 3 серии по 4 группы в каждой. Каждая группа состояла из 10 образцов. Для изготовления всех лабораторных образцов использовали композиционный материал «Filtek Z250» (3М ESPE), текучий материал «Filtek Supreme flow» (3М ESPE). В качестве армирующего каркаса в образцах 1 серии использовали ненаполненную полиэтиленовую ленту «Риббонд» (Ribbond, США), в образцах 2 серии – ненаполненную стекловолоконную ленту «Армосплинт» (ВладМива, Россия), в образцах 3 серии – наполненную стекловолоконную ленту «Глассхордс» (Аркона, Польша). Для проведения исследования использовали удаленные ранее человеческие зубы, одной групповой принадлежности – моляры, с хорошо сохраненной коронковой частью. После подготовки образцов, которая заключалась в отсечении коронковой части зуба от корневой, сошлифовывании бугров, с формированием заготовок одинакового размера (высота всех образцов составляла 6 мм), на всю глубину образцов проводили препарирование равного по ширине тоннеля, в котором после адгезивной подготовки располагали армирующее волокно и послойно пломбировали фотокомпозиционным материалом. В группах применялись различные варианты расположения армирующего каркаса, так:

образцы I группы не содержали волоконного каркаса (контроль);

образцы II группы содержали волоконный каркас, промежуточная часть которого находилась в вертикальной плоскости, по отношению к гребню альвеолярного отростка;

образцы III группы содержали волоконный каркас, промежуточная часть которого находилась в горизонтальной плоскости, по отношению к гребню альвеолярного отростка;

образцы IV группы – упроченные образцы, содержали волоконный каркас, промежуточная часть которого находилась в горизонтальной плоскости и концевые отрезки располагались в отпрепарированных бороздах горизонтально, по отношению к гребню альвеолярного отростка.

После окончательной полимеризации образцы фиксировали в эпоксидной смоле по периметру, шлифовали и полировали. Для создания условий, приближенных к таковым в полости рта, образцы помещали в термостат на 72 часа при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$ и влажности 95%.

Клиническая оценка АВК проводилась сразу после изготовления и через 2-3 недели (исключение составляет группа ретроспективного анализа), 12 и 24 месяца (для всех групп). Для оценки отдаленных результатов применения АВК мы разработали методику анализа качества реставраций, основанную на рекомендациях международной ассоциации дантистов (FDI). Показатели, используемые в индексе USPHS FDI, были переведены в баллы. Кроме того, предложены дополнительные критерии: просвечивание, разволокнение армирующей ленты, нарушение фиксации опорных элементов конструкции, перелом промежуточной части конструкции, развитие осложненного кариеса опорных зубов. Критерию «Альфа» Alfa присваивается 0 баллов, что соответствует превосходному результату изготовления протеза. Критериям «Браво» Bravo и «Чарли» Charlie присваивается балл, соответствующий показателям от 1 до 5, к которым относятся: просвечивание ленты, шероховатость поверхности, отсутствие краевого прилегания, нарушение анатомической формы и дефект пломбы. Критерию «Дельта» Delta присваивается балл, соответствующий показателям от 6 до 10, такие как: развитие кариеса,

осложненный кариес, разволокнение ленты, нарушение фиксации опорных элементов и перелом промежуточной части конструкции (оцениваемые критерии представлены в таблице 1). Из всех критериев в отдельную группу мы выделили просвечивание и разволокнение ленты, нарушение фиксации опорных элементов, перелом промежуточной части конструкции. Возможность развития данных нарушений непосредственно связана с обоснованностью выбора варианта расположения волоконного армирующего каркаса и моделированием протеза.

На основании степени выраженности изменений рассчитывали процент сохраненных конструкций с достаточно высоким качеством, которые не требовали повторного изготовления. При выявлении дефектов по показаниям выполнялась финишная обработка конструкции, коррекция или повторное изготовление всего протеза. Протезы, подвергнутые коррекции, не исключались из наблюдений, а повторно осматривались в соответствующие сроки.

Лабораторное изучение прочности адгезионной связи образцов зубов с конструкциями проведено в Государственном Научном Учреждении «Институт порошковой металлургии» в отделении № 4 «Исследования и испытания материалов». Адгезионная прочность определялась разрушающим методом на сдвиг в соответствии с ГОСТ Р 51202–98, п. 6.3. Определение прочности проводилось на универсальной испытательной машине «Instron 1195» (Англия), при скорости нагружения 0,5 мм/мин, с равномерно увеличивающейся нагрузкой до разрыва связи «зуб-протез» на предварительно подготовленных образцах. Фиксировались значения максимальной нагрузки, соответствующие разрыву связи между протезом и зубом, у каждого испытуемого образца. Затем расчетным способом определялась адгезионная прочность связи «зуб-протез» по формуле: $\tau_{cp} = F/S$, где F – максимальная нагрузка, соответствующая разрыву связи между пломбой и зубом (сдвигу); S – начальная площадь цилиндрической поверхности контакта пломбы с зубом, рассчитываемая по формуле: $S = \pi dh$, где d – средний

диаметр пломбы, измеренный в нескольких направлениях нижней и верхней плоскости подготовленного к испытаниям зуба; h – высота образца.

Результаты и обсуждение

Результаты клинических исследований.

По данным проведенного исследования установлено, что сохранность АВК группы ретроспективного анализа в течение всего срока наблюдения оставалась низкой. Так, к концу первого года эксплуатации протезов она составила 64,7% случаев (11 конструкций), дополнительно снижаясь до 52,9% (8 конструкций) к окончанию сроков наблюдения, за два

года составив 11,8% (2 конструкции). В течение двух лет 15 протезов (88,2%) были изготовлены нами заново. В результате проведенного исследования установлено, что в конце 1 года эксплуатации количество конструкций группы ретроспективного анализа, которые имеют высокое качество изготовления и могут быть оценены критерием Alfa (превосходный результат), незначительно и составляет $5,88 \pm 5,71\%$ (1 протез). К концу второго года наблюдений количество конструкций с высоким качеством (превосходный результат) увеличилось до $11,76 \pm 7,81\%$ (2 протеза). Рост данного показателя обусловлен тем, что при выявлении дефектов конструкций производилась по показаниям финишная обработка кон-

Таблица 1

Частота выявленных дефектов АВК, %

Критерии качества	Первый осмотр			Второй осмотр		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Превосходный результат	$5,88 \pm 5,71$	$54,84 \pm 8,94$	$94,94 \pm 2,74$	$11,76 \pm 7,81$	$35,48 \pm 8,59$	$93,67 \pm 2,98$
Просвечивание ленты	$11,76 \pm 7,81$	$6,45 \pm 4,41$	$1,27 \pm 1,26$	$11,76 \pm 7,81$	$9,68 \pm 5,26$	0
Шероховатость поверхности	$52,94 \pm 12,11$	$25,81 \pm 7,86$	0	$41,18 \pm 11,94$	$19,35 \pm 7,09$	0
Отсутствие краевого прилегания	$23,53 \pm 10,29$	$6,45 \pm 4,41$	0	$29,41 \pm 11,05$	$12,9 \pm 6,02$	$2,53 \pm 1,77$
Нарушение анатомической формы	$17,65 \pm 9,25$	$12,9 \pm 6,02$	$2,53 \pm 1,77$	$23,53 \pm 10,29$	$22,58 \pm 7,51$	$2,53 \pm 1,77$
Дефект пломбы	$5,88 \pm 5,71$	$6,45 \pm 4,41$	$1,27 \pm 1,26$	$17,65 \pm 9,25$	$9,68 \pm 5,26$	0
Развитие кариеса	$17,65 \pm 9,25$	$3,23 \pm 3,18$	0	$11,76 \pm 7,81$	$6,45 \pm 4,41$	$1,27 \pm 1,26$
Осложненный кариес	$11,76 \pm 7,81$	$6,45 \pm 4,41$	$1,27 \pm 1,26$	$11,76 \pm 7,81$	$6,45 \pm 4,41$	0
Разволоknение ленты	$5,88 \pm 5,71$	$3,23 \pm 3,18$	0	$11,76 \pm 7,81$	$3,23 \pm 3,18$	0
Нарушение фиксации опорных элементов	$11,76 \pm 7,81$	$3,23 \pm 3,18$	0	$23,53 \pm 10,29$	$12,9 \pm 6,02$	0
Перелом промежуточной части конструкции	$5,88 \pm 5,71$	$3,23 \pm 3,18$	0	$11,76 \pm 7,81$	$3,23 \pm 3,18$	$1,27 \pm 1,26$

струкции, коррекция или повторное изготовление всего протеза. За весь срок эксплуатации у 100% наблюдаемых конструкций группы ретроспективного анализа были выявлены различные дефекты (табл. 1).

Анализ частоты выявления дефектов, непосредственно связанных с выбором и расположением волоконного армирующего каркаса, а также моделированием адгезивной конструкции, показал, что доля таких дефектов у протезов группы ретроспективного анализа составляет 35,3% при первом осмотре (1 год), к окончанию сроков наблюдения возрастая до 58,8% от числа изготовленных конструкций.

По данным проведенного исследования сохранность протезов второй группы была достоверно ($p < 0,001$) выше, чем данный показатель у протезов группы ретроспективного анализа. При первом осмотре она определялась на уровне 90,3% (28 конструкций), снизившись ко второму году до 80,6% (25 конструкций), составив 71,0% (22 конструкции) за два года наблюдения. Количество конструкций второй группы, которые имеют высокое качество изготовления и могут быть оценены критерием Alfa (превосходный результат), при первом осмотре составило $54,84 \pm 8,94\%$ (17 конструкций), снизившись до $35,48 \pm 8,59\%$ (11 конструкций) к концу наблюдения. Дефекты, непосредственно связанные с выбором и расположением волоконного армирующего каркаса, регистрировались во второй группе достоверно ($p = 0,001$) реже, чем в группе ретроспективного анализа. Их доля составила 16,1% и 29,0% нарушений при первом и втором осмотре соответственно.

Анализ полученных данных позволил установить, что сохранность протезов третьей группы, которые были изготовлены с учетом разработанных рекомендаций, была достоверно ($p < 0,05$) выше, чем сохранность протезов второй группы. При первом осмотре она составила 100% (79 конструкций), снизившись ко второму году до $98,73 \pm 1,26\%$ (78 конструкций). Количество конструкций третьей группы, которые имеют высокое качество изготовления и могут быть оценены критерием Alfa (превосходный результат), при первом осмотре составило $94,94 \pm 2,74\%$ (75 конструкций),

снизившись до $93,67 \pm 2,98\%$ (74 конструкции) к концу наблюдения. Дефекты, непосредственно связанные с выбором и расположением волоконного армирующего каркаса, регистрировались в третьей группе достоверно ($p < 0,001$) реже, чем во второй. Доля таких дефектов составила 1,3% от числа всех изготовленных конструкций.

Результаты лабораторных исследований.

Данные лабораторных исследований свидетельствуют о влиянии варианта расположения армирующего волокна на прочность адгезионной связи в системе «зуб-протез». Полученные в результате исследования данные представлены в таблице 2.

После проведения расчетов было установлено, что адгезионная прочность связи «зуб-протез» у образцов I группы всех серий, не содержащих волоконного армирующего каркаса, составила 4,00 [4,00/4,00] МПа. При введении волокна, во II группе образцов, с вертикальным типом расположения волоконного армирующего каркаса и в III группе образцов, с горизонтальным типом расположения каркаса, зафиксирован достоверный рост ($p < 0,001$) показателей адгезионной прочности, которая составила 8,00 [8,0/9,0] МПа в обеих группах. Установлено, что разница между значениями адгезионной прочности образцов II и III групп всех серий не имеет достоверных различий ($p > 0,05$). Величина адгезионной прочности в IV группе образцов, с дополнительным расположением концевых отрезков волокна в горизонтальных ретенционных пропилах, достоверно увеличилась ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичными показателями II и III групп и достигла 17,0 [17,0/17,0] МПа. Исследования показали, что разница между значениями адгезионной прочности образцов IV группы всех серий также не имеет достоверных различий ($p > 0,05$).

Заключение

1. Клиническое исследование конструкций группы ретроспективного анализа показало низкую сохранность протезов – 11,8% к

Таблица 2

**Показатели максимальной нагрузки, соответствующие разрыву связи
между протезом и зубом**

Группы образцов	Характеристика образцов	Максимальная нагрузка, F, Н, М (SD)		
		«Риббонд»	«Армосплит»	«Глассхордс»
I	Композит без волокна	660,0(24,54) $p=0,95$		
II	Вертикальное волокно	1288,7(56,65) $p=0,83$	1265,0(28,33) $p=0,2$	1274,1(21,1) $p=0,63$
III	Горизонтальное волокно	1301,8(71,27) $p=0,82$	1260,2(31,83) $p=0,69$	1266,5(28,23) $p=0,6$
IV	Упроченный вариант	2396,9(65,45) $p=0,94$	2388,9(53,32) $p=0,7$	2371,5(45,96) $p=0,27$

Примечания: p – уровень статистической значимости для критерия Шапиро-Уилка.

окончанию сроков наблюдения, а также незначительное количество конструкций – 11,76%, которые имеют высокое качество изготовления и могут быть оценены критерием Alfa (превосходный результат). Анализ полученных результатов выявил у протезов значительное количество - 58,8% дефектов, непосредственно связанных с выбором и расположением волоконного армирующего каркаса.

2. Установлено, что применение разработанных рекомендаций к дифференцированному выбору метода изготовления АВК в соответствии с локализацией дефекта зубного ряда позволило статистически значимо ($p<0,05$) повысить сохранность конструкций с 71,0% в группе сравнения до 98,73% в основной группе. Количество конструкций, которые имеют высокое качество изготовления и могут быть оценены критерием Alfa (превосходный результат) также статистически значимо ($p<0,05$) возросло с 35,48% до 93,67% к окончанию сроков наблюдения. Полученные результаты свидетельствуют о достоверном ($p<0,001$) снижении основной группе количества дефектов (с 29,0% до 1,3%), непосредственно связанных с выбором и расположением волоконного армирующего каркаса.

3. Введение волоконного армирующего каркаса в композиционную конструкцию достоверно увеличивает ($p<0,001$) ее адгезион-

ную прочность, при этом вид волокна значительно не влияет на степень адгезии. Создание дополнительных ретенционных полостей на твердых тканях опорных зубов и расположение в них элементов армирующего волокна и композита позволяют достоверно ($p<0,001$) увеличить прочность адгезионной связи.

Литература

1. Луцкая, И.К. Основы эстетической стоматологии / И.К. Луцкая. – Минск, 2005. – 332 с.
2. Луцкая, И.К. Моделирование адгезивной волоконной конструкции: инструкция к применению № 025-0212 / И.К. Луцкая, В.П. Кавецкий. – Минск, 2012. – 11 с.
3. Наумович, С.А. Ортопедическое лечение включенных дефектов зубного ряда адгезивными мостовидными протезами / С.А. Наумович, А.С. Борунов, И.В. Кайдов // Соврем. стоматология. – 2006. – № 2. – с.34-38.
4. Полонейчик, Н.М. Оценка распространенности малых включенных дефектов зубных рядов / Н.М. Полонейчик, Н.А. Мышковец // Труды молодых ученых : сборник науч. работ / Белорус. гос. мед. ун-т. – Минск, 2000. – С. 184–186.
5. Гришин, С.Ю. Восстановление единичных включенных дефектов зубного ряда адгезивными мостовидными протезами с армированием стекловолокном / С.Ю. Гришин, С.Е. Жолудев // Институт стоматологии. – 2006. – № 4 – С. 50–53.
6. Петрикас О.А. Клинико-экспериментальное обоснование применения адгезивных методик при про-

- тезировании больных : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.21 / О.А. Петрикас; СГМА. – 2002. – 39 с.
7. Ряховский, А.Н. Вантовые мостовидные протезы / А.Н. Ряховский // Панорама ортопедической стоматологии. – 2002. – № 3. – С. 2–9.
 8. Мокренко, Е.В. Особенности формирования волоконных опорно - армирующих конструкций при адгезивном протезировании зубных рядов / Е.В. Мокренко, О.В. Семикозов // Клини. стоматология. – 2006. – № 2 – С. 26–29.
 9. Ряховский, А.Н. Протезирование ВДЗР АМП с арамидной нитью / А.Н. Ряховский, Е.А. Кузнецова // Институт стоматологии. – 2000. – Т. 1, № 6. – С. 52–54.
 10. Ервандян, А.Г. Исследование прочности адгезионных мостовидных протезов из ормокером / А.Н. Ряховский, Е.А. Кузнецова // Рос. стоматол. журн. – М., 2004. – № 6. – С. 32–33.
 11. Соколова, И.В. Влияние типа полостей под опорные вкладки на прочность фиксации волоконно - армированных АМП / И.В. Соколова, О.А. Петрикас, И.В. Петрикас // Клини. стоматология. – 2008. – С. 64–66.
 12. Static strength of maxillary region direct technique glass fibre- reinforced- composite fixed partial dentures / S. R. Dyer // Journal of Oral Rehabilitation. – 2005. – N 32. – P. 351–357.
 13. In vitro study of fracture strength and marginal adaptation of polyethylene - fibre- reinforced- composite versus glass - fibre - reinforced- composite fixed partial dentures / C. Kolbeck [et al.] // Journal of Oral Rehabilitation. – 2002. – N 29. – P. 668–674.

*Поступила 21.03.2012 г.
Принята в печать 04.06.2012 г.*



© ФИСЮНОВ А.Д., ЧЕРНЯВСКИЙ Ю.П., 2012

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ХОЛИСАЛ» В АМБУЛАТОРНОЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ФИСЮНОВ А.Д., ЧЕРНЯВСКИЙ Ю.П.

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

Резюме. На основании проведенных исследований установлена высокая терапевтическая эффективность препарата «Холисал» для лечения хронического простого маргинального гингивита, острого перикоронарита. Применение данного препарата имеет значительные преимущества по сравнению с традиционно используемой терапией. Холисал может быть рекомендован для лечения воспалительных заболеваний периодонта.

Ключевые слова: гингивит, периодонтит, перикоронарит, Холисал.

Abstract. On the basis of the conducted researches high therapeutic efficacy of «Holisal» preparation for the treatment of chronic simple marginal gingivitis, acute pericoronitis has been determined. The application of this medicine has considerable advantages in comparison with the traditionally used therapy and can be recommended for the treatment of inflammatory diseases of periodontium.

Заболевания тканей периодонта, характеризующиеся высокой интенсивностью и распространенностью, являются одной из самых актуальных проблем современной стоматологии, что подтверждается данными последних эпидемиологических исследований [1]. Фактором риска или пусковым механиз-

мом возникновения болезней периодонта может явиться зубной налет, образование которого представляет собой физиологический процесс [2]. До 80-х годов прошлого столетия различные микроорганизмы, содержащиеся в налете, рассматривались как самостоятельные специфические периодонтопатогенные. В частности, предполагалось, что *Prevotella intermedia* и *Capnocytophaga* вызывают гингивит, *Actinobacillus actinomycetencomitans*, *Porphyromonas gingivalis* и *Prevotella intermedia* –

Адрес для корреспонденции: 210032, г.Витебск ул. Чкалова, 29-1-124. Моб.тел.: +375 (29) 380 20 01 – Фисюнов А.Д.

другие заболевания периодонта. В последнее время целым рядом исследований было доказано, что различные штаммы бактерий способны к организации ассоциаций для совместного выживания. При этом у них появляются комплексные и неожиданные свойства, обеспечивающие качественное и количественное преимущество. Наиважнейшим является охрана от других конкурирующих микроорганизмов и вредных внешних факторов. Это легло в основу концепции о биологической пленке, которая рассматривается как единое активное биологическое существо. Бактерии биопленки «общаются» друг с другом посредством химического кода. В процессе «общения» микроорганизмы способны формировать групповую стратегию преодоления сложных ситуаций, например, при воздействии антибиотиков и других антибактериальных препаратов. Координация действий оптимизирует сопротивление и защиту всего сообщества. *In vitro* резистентность биопленки к антибиотикам в 500-1000 раз превышает аналогичную способность отдельных колоний бактерий [3]. Вышеизложенная современная трактовка позволяет по-новому взглянуть на вопросы лечения болезней периодонта. В комплексной терапии воспалительной патологии главная роль отдана тщательному и регулярному удалению микробного налета любыми доступными методами, такими как индивидуальная самостоятельная гигиена полости рта, профессиональная гигиена, медикаментозные средства и т.п. [2]. Большое значение придается местному применению средств антибактериального и противовоспалительного действия. Важной задачей является выбор эффективных препаратов местного действия. Данные средства должны обладать комплексным лечебным эффектом и при этом быть безопасными, простыми и удобными при длительном использовании, доступными по цене широким слоям населения. Перечисленным требованиям, по утверждениям производителя, в полной мере отвечает препарат «Холисал». Гель «Холисал» выпускается польской фирмой «Jelfa» и представляет собой комбинированный препарат для местного использования. Действие препарата, согласно инструкции к его приме-

нению, обусловлено составом препарата: салицилата холина и хлорида цеталкония. Один грамм геля «Холисал» содержит 87,1 мг салицилата холина и 0,1 мг хлорида цеталкония. Указанные компоненты препарата находятся в гелевой этанолсодержащей адгезивной основе, которая помогает удерживать препарат на поверхности слизистой оболочки альвеолярного отростка, что удлиняет время его действия до 8-и часов. Известно, что холина салицилат является производным ацетилсалициловой кислоты. Он оказывает более выраженное противовоспалительное и анальгезирующее действие, чем ацетилсалициловая кислота. Холина салицилат быстро всасывается с поверхности слизистой оболочки полости рта, проникает в нервные окончания и длительно там удерживается. Он оказывает противовоспалительное и слабое анальгетическое действие. Хлорид цеталкония является антисептиком, активным в отношении грамположительных бактерий, в меньшей степени в отношении грамотрицательных бактерий, а также грибов и вирусов. Хлорид цеталкония усиливает анальгетическое и противовоспалительное действие препарата. Бактериостатики, которые входят в состав основы указанного геля, метилгидроксибензоат и пропилгидроксибензоат в указанных концентрациях (соответственно 0,15 и 0,08%) оказывают антибактериальное и противогрибковое действие. Хлорид цеталкония и гелевая основа уменьшают поверхностное натяжение тканей и дополнительно усиливают проникающую способность салицилата холина [4].

Цель исследования – изучить эффективность использования препарата «Холисал» в амбулаторной стоматологической практике. Провести сравнительную оценку эффективности применения препарата «Холисал» в составе комплексного лечения по сравнению со стандартной комплексной терапией и комплексной терапией, включающей препарат «Метрогил Дента».

Методы

Объектом исследования выступали 135 пациентов в возрасте от 19 до 62 лет (мужчи-

ны – 47 человек, женщины – 88 человек), проходившие обследование и лечение на базе кафедры терапевтической стоматологии ВГМУ. Нозологическими формами заболевания являлись хронический простой маргинальный гингивит, K05.1 (62 пациента); хронический простой периодонтит лёгкой степени тяжести, K05.3 (39 пациентов); острый перикоронарит, K05.2 (34 пациента). У всех пациентов было проведено стоматологическое обследование с использованием разработанной нами анкеты, включающее регистрацию объективных данных состояния тканей периодонта (индексной оценки), субъективных данных (жалоб пациента) до лечения, после лечения, а также динамики показателей в процессе терапии. Индексная оценка включала определение упрощенного индекса гигиены полости рта ОНI-S (Green, Vermillion, 1964), десневых индексов GI (Loe, Silness, 1963) и РМА (в модификации Parma, 1960), комплексного периодонтального индекса КПИ (П.А. Леус, 1988). По показаниям проводилось рентгенологическое исследование. Пациенты были разделены на 3 группы: основную (61 человек), контрольную (39 человек) и группу сравнения (35 человек). Во всех группах проводилась традиционная схема комплексного лечения соответствующей патологии, которая предусматривала мотивацию пациента, подбор индивидуальных средств гигиены и обучение стандартному методу чистки зубов, профессиональную гигиену и устранение местных факторов, способствующих накоплению зубного налёта, а также коррекцию гигиенических навыков. Лечение пациентов с перикоронаритом включало местное инъекционное обезболивание, перикоронарэктомию, гемостаз. Лечение пациентов основной группы было дополнено использованием препарата «Холисал». Первая аппликация препарата выполнялась на амбулаторном приеме. В последующем пациенты наносили гель самостоятельно после процедур индивидуальной гигиены зубов 3 раза в день после еды. Было рекомендовано лёгкое втирание препарата в воспалённые участки десны чистыми руками в течение 2-х минут, с последующим обильным полосканием полости рта кипяченой водой комнатной темпера-

туры [5]. Курс лечения составлял 7-10 дней. Лечение пациентов группы сравнения было дополнено использованием препарата «Метроригил Дента». Первая аппликация выполнялась на амбулаторном приеме после процедуры профессиональной гигиены полости рта. В последующем пациенты наносили гель самостоятельно дважды в день в течение 7-10 дней. Смыть гель не рекомендовалось. Критериями оценки эффективности служила динамика индексных показателей и исчезновение жалоб пациента. Полученные цифровые данные обрабатывали общепринятым вариационно-статистическим методом с использованием персонального компьютера и пакета статистических программ «Statistica 6» и «Microsoft Excel 2010».

Результаты и обсуждение

В результате проведенного лечения была получена положительная динамика в трех исследуемых группах. При лечении хронического простого маргинального гингивита наилучшие результаты наблюдались в основной группе: произошла полная элиминация таких субъективных ощущений, как болезненность, общий дискомфорт при приеме пищи, проведении индивидуальной гигиены. По субъективной оценке пациентов, наблюдалось более выраженное снижение кровоточивости десны с 85,2% (23 человека) до 7,4% (2 человека) по сравнению с контрольной группой и группой сравнения к концу курса лечения (рис. 1). В группе пациентов, использующих препарат «Холисал», наблюдалось снижение индексных показателей состояния тканей периодонта, так на 66,7% снизилось значение ОНI-S (с $2,1 \pm 0,09$ до $0,7 \pm 0,1$), на 66,7% снизилось значение GI (с $1,2 \pm 0,06$ до $0,4 \pm 0,05$), на 58,3% произошло снижение комплексного периодонтального индекса с $1,2 \pm 0,13$ до $0,5 \pm 0,14$ (табл. 1).

При лечении хронического простого периодонтита легкой степени тяжести наилучшие результаты по динамике индексных показателей наблюдались в группе сравнения, а по скорости исчезновения жалоб пациентов – в основной группе (табл. 2, рис. 2). Разница в значениях индекса ОНI-S до лечения и пос-

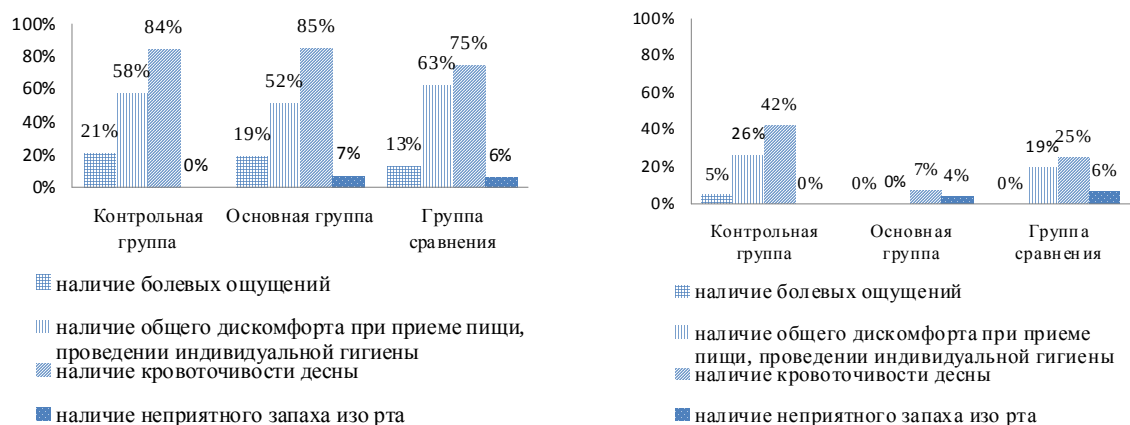


Рис. 1. Динамика жалоб у пациентов с хроническим простым маргинальным гингивитом.

Таблица 1

Индексная оценка состояния тканей периодонта у пациентов с хроническим простым маргинальным гингивитом

Наименование показателя	ОHI-S		GI		КПИ	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Контрольная группа	2±0,18	0,9±0,13	1,2±0,11	1±0,1	1,2±0,16	0,9±0,14
Основная группа	2,1±0,09	0,7±0,1	1,2±0,06	0,4±0,05*	1,2±0,13*	0,5±0,14*
Группа сравнения	1,8±0,19	0,6±0,17	1,3±0,07	0,6±0,08*	1,4±0,18*	0,7±0,16*

Примечание: * – достоверные различия в сравнении с контрольной группой (p<0,05).

Таблица 2

Индексная оценка состояния тканей периодонта у пациентов с хроническим простым периодонтитом легкой степени тяжести

Наименование показателя	ОHI-S		GI		КПИ	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Контрольная группа	2±0,15	0,8±0,17	1,8±0,11	1,2±0,09	2±0,1	1,8±0,06
Основная группа	1,8±0,07	0,6±0,11	1,7±0,04	0,8±0,08*	2,1±0,11*	1,6±0,08*
Группа сравнения	2±0,12	0,6±0,15	1,8±0,09	0,4±0,09*	2,2±0,07*	1,6±0,11*

Примечание: *- изменения достоверны по отношению к контролю (p<0,05).



Рис. 2. Динамика жалоб у пациентов с хроническим простым периодонтитом легкой степени тяжести.

ле терапии у пациентов, использующих «Метрогил Дента», составила 1,4 (произошло снижение показателя с $2 \pm 0,12$ до $0,6 \pm 0,15$), индекса GI – 1,4 (с $1,8 \pm 0,09$ до $0,4 \pm 0,09$), КПИ снизился на 0,6 (с $2,2 \pm 0,07$ до $1,6 \pm 0,11$). Для сравнения в основной группе, использующей препарат «Холисал», ОНI-S снизился на 1,2 (с $1,8 \pm 0,07$ до $0,6 \pm 0,11$), GI – на 0,9 (с $1,7 \pm 0,04$ до $0,8 \pm 0,08$), КПИ – на 0,5 (с $2,1 \pm 0,11$ до $1,6 \pm 0,08$). По окончании курса терапии в основной группе произошла полная элиминация таких субъективных ощущений, как болезненность, общий дискомфорт при приеме пищи и проведении индивидуальной гигиены, в то время как в группе сравнения 20% пациентов (2 человека) из 40% (4 человека) при первичном обследовании сохранили чувство общего дискомфорта.

В группе пациентов с острым перикоронаритом все 34 обследованных пациента до начала лечения предъявляли жалобы на боль, кровоточивость десны в области причинного зуба, 17,7% (6 человек от общего количества пациентов с перикоронаритом) указывали на наличие затруднённого открывания рта, 11,8% (4 человека) - на наличие неприятного запаха изо рта. Аппликации препарата «Холисал» способствовали быстрому заживлению

слизистой оболочки альвеолярного отростка, уменьшению гиперемии и исчезновению отёчности десны. Уже в начале терапии (на 3 сутки) прослеживалось значительное уменьшение болезненности. За курс лечения средние значения РМА в области причинного зуба снизились с 100% до 33% в основной группе и группе сравнения. По скорости исчезновения жалоб группа пациентов, использующих препарат «Холисал», заняла лидирующую позицию (рис. 3).

Заключение

1. Аппликации препарата «Холисал» у пациентов с хроническим простым маргинальным гингивитом и хроническим простым периодонтитом лёгкой степени тяжести при экспозиции - 2 минуты 3 раза в день в течение 7-10 дней вызвали снижение объективных индексных показателей. Оперативная положительная динамика субъективных показателей позволяет сделать вывод о значимом улучшении состояния тканей периодонта.

2. При проведении сравнительной оценки эффективности терапии препаратом «Холисал» в составе комплексной терапии по сравнению со стандартной комплексной те-

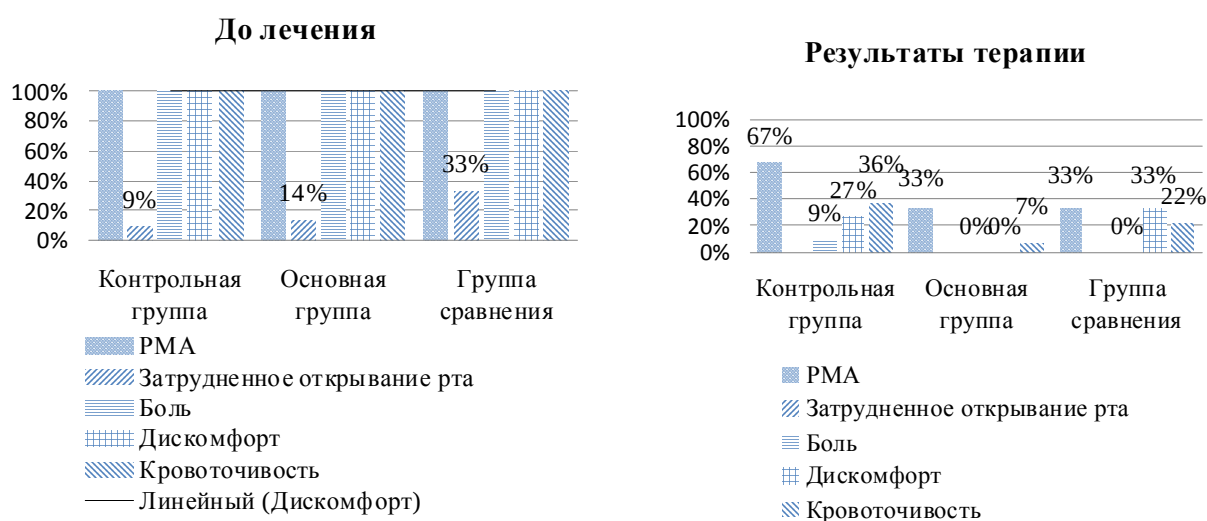


Рис. 3. Динамика изменения показателей у пациентов с острым перикоронаритом.

рапией и комплексной терапией, включающей препарат «Метрогил Дента», получены лучшие показатели динамики жалоб пациентов при лечении хронического простого маргинального гингивита, хронического периодонтита легкой степени тяжести, острого перикоронарита. Оценка динамики индексных показателей состояния тканей периодонта при лечении хронического простого маргинального гингивита показала наилучшие результаты с применением препарата «Холисал», а при лечении хронического простого периодонтита легкой степени тяжести – с применением препарата «Метрогил Дента».

3. Сочетанное антибактериальное, противовоспалительное и обезболивающее действие «Холисал» обуславливают возможность его применения для лечения острого перикоронарита. Аппликации препарата способствуют ускоренному заживлению операционной раны, редукции признаков воспаления, а также позволяют более комфортно перенести послеоперационный этап. Таким образом, «Холисал» может быть рекомендован для лечения воспалительных заболеваний тканей периодонта в амбулаторной стоматологической практике.

Литература

1. Юдина, Н.А. Эпидемиологическое обследование взрослого населения Беларуси (Часть 2 - периодонтальный статус) / Н.А. Юдина, О.В. Юрис, А.С. Русак, Д.К. Бровка, Д.В. Шабунько // Стоматологический журнал. – 2011. – №3. – С. 198–201.
2. Леус, П.А. Микробный биофильм на зубах. Физиологическая роль и патогенное воздействие / П.А. Леус // Стоматологический журнал. – 2007. – №2. – С. 100–111.
3. Allais, Giuseppe Биопленка полости рта / Giuseppe Allais // Новое в стоматологии. – 2006. – №4(136). – С. 4–14.
4. Тимофеев, А.А. Применение препарата «Холисал» для лечения гингивитов, возникших при использовании брекет-систем / А.А. Тимофеев, А.Г. Круть / Современная стоматология. 2010. – №1. – С. 136–138.
5. Перламутрова, В.Ю. Применение препарата «Холисал-гель» в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта: дис. канд. мед. наук: 14.00.21 / В.Ю. Перламутрова. – Москва, 2005. – 120 с.

Поступила 22.03.2012 г.
 Принята в печать 04.06.2012 г.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ВЫБОР МАТЕРИАЛОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ДЕСТРУКТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ТКАНЕЙ АПИКАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТА

БАЙТУС Н.А.

*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
кафедра терапевтической стоматологии*

Резюме. Статья посвящена сравнительному анализу состава, свойств и результатов клинического применения материалов на основе гидроксида кальция и гидроксиапатита при эндодонтическом лечении хронических воспалительно-деструктивных процессов тканей апикального периодонта. Приведены характеристики и клинические примеры использования кальцийсодержащих препаратов и остеопластических материалов на основе гидроксиапатита в терапевтической стоматологии.

Ключевые слова: периодонтит, гидроксид кальция, pH, гидроксиапатит, восстановление костной ткани.

Abstract. This article is devoted to the comparative analysis of the composition, properties and results of clinical application of materials on the basis of calcium hydroxide and hydroxyapatite on endodontic treatment of chronic inflammatory – destructive processes of apical periodontium tissues. The characteristics and clinical examples of the use of calcium containing preparations and osteoplastic materials on the basis of hydroxyapatite in therapeutic stomatology are given.

Препараты для лечения деструктивных форм заболеваний апикального периодонта

Вопросы патогенеза хронических воспалительно-деструктивных процессов тканей апикального периодонта и их лечения по-прежнему остаются в центре внимания отече-

ственных и зарубежных ученых и клиницистов. В то же время распространенность данной патологии ставит перед стоматологами задачу правильного выбора препарата и метода лечения заболевания. В последнее время усилилась тенденция дифференцированного подхода к выбору средств и методов лечения вышеуказанной патологии.

На сегодняшний день при лечении деструктивных форм заболеваний апикального периодонта широко используются кальцийсо-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, ул. Чапаева, д.33, кв.1. Тел. моб.: +375 (29) 714-29-72, e-mail: nina.belarus@mail.ru – Байтус Н.А.

держателе препараты (КСП) и препараты на основе гидроксиапатита (ГА). Кальцийсодержащие препараты представлены материалами как для временной obturation корневых каналов: «Calasept» (NordiskaDental – Швеция (стерильный чистый гидроксид кальция)), «Кальцикур» (VOCO - Германия), «Каласепт» (NordiskaDental - Швеция), «Метапаста» (Unident – Южная Корея), «Кальсепт» (Омега-РФ), так и для постоянной: «Витапекс» (NeoDentalChemical—Япония), «Acroseal» (Septodont – Франция), «Акросил» (Dentsply - USA), «Мепасил» и «Озомол-4» (PierreRollandActeonGroup - Франция) и выпускаются в форме пасты либо порошок/жидкость. Материалы на основе ГА представлены в различных формах: гель, гранулы, пластины, мембраны и также хорошо зарекомендовали себя: «Гидроксиапол», «КоллапАн», «ТрАпекс – Гель», «Индост» и др. производства НПО «Полистом» (РФ), а также белорусский аналог - «Гель гидроксиапатита» производства «БелМедПрепараты» (РБ).

Несмотря на существующие десятки биологически активных препаратов, испытанных как потенциальные стимуляторы при лечении различных форм заболеваний периодонта, разработка способов терапевтического воздействия на течение репаративного остеогенеза остается актуальной, так как применение эффективной фармакологической коррекции устраняет дисбаланс регуляторных систем и выводит процесс регенерации на уровень максимальной оптимизации.

Целью настоящего обзора является сравнительная оценка основных свойств и механизмов действия препаратов на основе гидроксида кальция и гидроксиапатита, а также ближайших и отдаленных результатов их клинического применения.

Свойства и механизм действия кальцийсодержащих препаратов при лечении деструктивных форм заболеваний апикального периодонта

Применение гидроксида кальция (ГК) для лечения деструктивных форм хронического апикального периодонтита берет начало

с 20-х годов прошлого века. Однако в последние десятилетия клиническое использование ГК в стоматологии вызвало особый интерес и изучалось рядом авторов: Барер Г. М. (1998); Митронин А. В. (2003); Папенко Т. М. (2005); Пустовойт Е. (2007). Многие авторы признают необходимость применения этих препаратов в качестве временных корневых пломб на разные сроки с целью пролонгированного антисептического воздействия на периапикальные ткани и стенки корневого канала (КК), а также с целью создания условий для эффективного восстановления костной ткани в отдаленные сроки, что особенно важно при деструктивном периодонтите [2, 11-12, 19, 21].

К основным общепринятым свойствам ГК относят:

- создание высокощелочной среды (pH 11-12,5);
- бактериоцидность – разрушение цитоплазматических мембран бактериальной клетки и денатурация белков;
- стимулирование процесса кальцификации дентина и цемента;
- увеличение в объеме в 2,5 раза при соединении материала с влагой и закупорка макро- и микроканалов дентина корня.

На положительные результаты при использовании ГК и его аналогов при лечении деструктивных форм хронического апикального периодонтита, апикальных гранул, радикулярных кист, причем даже при наличии подвижных зубов, указывают многие исследователи. Так, например Токмакова С.И. с соавт. [2008] провела исследование клинической эффективности лечения деструктивных форм хронического апикального периодонтита (ДФХП) с использованием материалов на основе гидроксида кальция – «Каласепта», «Метапасты» и «Кальсепта» по сокращенной методике лечения: двукратная смена препарата с интервалом в 3 недели. Кобыжская Т.В. [2006] также свидетельствует о положительных результатах использования кальцийсодержащих препаратов «Metapex» и «Acroseal» при лечении ДФХП [14].

Однако известные схемы временного пломбирования КК различны по частоте замены материалов и по общим срокам лечения.

Долгосрочная терапия (до 18 месяцев) для стимуляции остеогенеза предусматривает несколько смен препарата и, следовательно, большого количества посещений, что снижает мотивацию пациента и врача-стоматолога к применению его в повседневной практике и повышает стоимость эндодонтического лечения. Эффективность лечения с малыми сроками временной obtурации для антисептического воздействия на микрофлору КК доказана лишь единичными исследованиями [11,19] и требует дальнейшего изучения.

Недостатки при использовании гидроокиси кальция

По данным литературы, эффективность воздействия ГК на различные виды патогенных микроорганизмов неодинакова: бактерии отличаются по стойкости к изменениям pH, и их большинство размножается при его значении 6-9. В последние годы рядом исследований было доказано, что различные виды бактерии способны к организации в ассоциации, после чего они приобретают комплексные свойства и рассматриваются уже как единое активное биологическое существо. Это легло в основу концепции о биопленке. Некоторые штаммы *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter aerogenes* и *Pseudomonas aeruginosa* могут выживать при pH 8-9 (они обычно являются причиной вторичной инфекции). Определенные бактерии, такие как энтерококки, устойчивы к pH 9-11. Большинство грибов также проявляют устойчивость к значениям pH 5-9. Стойкость бактерий к изменениям pH обеспечивается активацией специфических протонных насосов, ферментных систем и буферных механизмов, которые удерживают pH практически не измененным.

Диффузия в глубину инфицированного дентина ГК также ограничена. По данным Н.К. Наарасало (2001), антимикробный эффект гидроксида кальция в глубоких слоях дентина нейтрализуется. Tronstad et al. (2005) показали, что на стенке канала pH достигает 12,2, в средних слоях дентина – 8-11, в периферическом дентине 7,4-9. Результаты исследования продемонстрировали: значения pH должны

быть выше 11, чтобы уничтожить *E. faecalis*. Кроме того, с помощью гидроокиси кальция значение pH практически не поднимается выше 11, в результате *E. faecalis* может остаться в канале и повторно инфицировать его [28].

Исследования Siren et al. (2004) показали, что *E. faecalis* наиболее часто встречается:

- а) когда каналы остаются незаполненными между посещениями;
- б) когда число посещений увеличивается;
- в) в случаях повторного эндодонтического лечения.

В 33% случаев *E. faecalis* обнаруживается как моноинфекция [22, 23].

E. faecalis чрезвычайно устойчив к некоторым медикаментам, включая гидроокись кальция. Siqueira и Uzeda (2004) продемонстрировали, что ГК неэффективен для уничтожения *E. faecalis* и *F. nucleatum* внутри дентинных канальцев после одной недели [22, 27]. Дрожжеподобные микроорганизмы также обнаруживаются в obtурированных каналах зубов с неудачным исходом, а *Candida albicans* устойчив к медикаментам, обычно применяемым в эндодонтии [25]. Также бактерии в дентинных трубочках могут образовывать резервуар, пополняющий инфекцией канал и обеспечивающий реинфекцию во время или после эндодонтического лечения. Иногда такие бактерии бывают причиной устойчивой инфекции, которая ставит под сомнение прогноз лечения. Бактерии, локализующиеся внутри дентинных трубочек, ограждены от воздействия защитных сил организма, системных антибиотиков и хемомеханической обработки.

Таким образом, уничтожение бактерий ГК зависит от концентрации гидроксильных ионов, высокой только там, где накладывается паста. Если гидроокись кальция диффундирует в ткани и концентрация гидроксильных ионов уменьшается из-за действия буферных систем (бикарбонатной или фосфатной), кислот, протеинов и CO_2 , его антибактериальная активность снижается или замедляется [26]. Наряду с этими механизмами некоторые бактериальные кислотные продукты, вырабатываемые во время размножения, способны нейтрализовать изменения pH окру-

жающей среды. На воздухе ГК взаимодействует с углекислым газом, что приводит к образованию карбоната кальция и дезактивации препарата.

Время, необходимое для оптимальной дезинфекции корневого канала гидроокисью кальция, до сих пор не изучено. Клинические исследования дали противоречивые результаты. Sveik et al. (1998) обнаружили, что в 90% случаев не отмечается бактериальный рост после трех месяцев применения гидроокиси [29]. Bystrom et al. (1999) продемонстрировали, что ГК эффективно уничтожает микроорганизмы за четыре недели применения. Reit и Dahlen выявили, что инфекция сохраняется в 26% корневых каналов после двухнедельного применения препарата. Soriano de Souza et al. (2005) обнаружили, что применение ГК не может полноценно дезинфицировать канал. После 14-дневной повязки препарата количество некоторых микробов (*E. corrodens*, *A. Actinomycetem comitans*, *E. nodatum*) увеличилось. Результаты совпадают с данными Barbosa et al (1997), которые установили, что после временной повязки с ГК в 26,9% каналов наблюдается бактериальный рост [27, 30]. Дадова А.Т. с соавт. после проведенного ими экспериментального исследования на «чистой» ГК считают, что при лечении хронических форм периодонтита кальцийсодержащую пасту в корневом канале следует оставлять на срок не более 7 дней. Именно в течение данного периода времени паста будет оказывать бактериоцидное действие. При использовании на более длительный срок она из бактериоцидной превращается в стимулирующую, способствуя прогрессированию патологического околокорневого очага [7].

При сравнении биологических свойств пломбировочного материала «Акросил» с аналогичными свойствами материала «Витапекс» (гемолитическая активность, цитотоксичность, антимикробная активность) статистически значимая разница не выявлена: оба материала биологически совместимы, однако не обладают антимикробным действием в отношении *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus anaerobius*, *Actinomyces* spp., *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus Sanguis* [10, 13].

Установлено, что остаточная гидроокись кальция отрицательно влияет на затвердевание цинкоксид-эвгенольных силеров. Оставшаяся ГК взаимодействует с эвгенолом пасты и образует эвгенолат кальция. В клинике это выражается быстрым блокированием продвижения гуттаперчивого штифта на всю рабочую длину канала. Если остатки гидроокиси кальция не удаляются полностью, они уплотняются апикально или в ответвлениях канала, что механически мешает эффективному пломбированию и может повлиять на результат эндодонтического лечения. Апикальную пробку из гидроокиси кальция необходимо удалить, потому что она не обеспечивает апикальный герметизм и снизит эффективность лечения [24]. Полное удаление пасты ГК из корневого канала невозможно независимо от метода выполнения. При наложении временной пломбы не рекомендуется использовать минеральные цементы на основе фосфорной кислоты, так как происходит реакция нейтрализации, поэтому рекомендовано использовать стеклоиономерные цементы на водной основе.

Таким образом:

1. Гидроокись кальция не создает в канале значение pH выше 11, поскольку высокий pH нейтрализуется буферными системами дентина, присутствием некротических масс в канале, кислыми продуктами микробов.

2. Гидроокись кальция не может полноценно уничтожить оставшиеся в канале грамм-положительные кокки (*E. Faecalis*) и некоторые грибы (*C. albicans*), так как они устойчивы к pH 9-11. *E. faecalis* в составе биопленки выживает больше 77 дней, а уже после 14-дневного применения препарата в 27% каналов наблюдается бактериальный рост.

3. Гидроокись кальция не может предотвращать повторное инфицирование канала в случае бактериальной утечки.

4. После удаления временной повязки ГК 25-45% поверхности стенок корневого канала остается покрытым его остатками, которые могут повлиять на механические свойства силера и ухудшить апикальный герметизм.

5. Длительное применение препарата (больше шести месяцев) приводит к повреж-

дению органической матрицы дентина и снижению его прочностных характеристик.

**Препараты на основе ГА
при лечении деструктивных форм
заболеваний апикального периодонта.
Свойства, механизм действия**

Для стимуляции остеогенеза большое значение имеет создание в костном дефекте депо из остеорегенерирующих материалов. В стоматологической практике использование таких препаратов широко распространено. Наибольшую популярность получили аллопластические (биокомпозитные) материалы на основе гидроксиапатита кальция, физико-химические характеристики которого (размер кристаллов, плотность, содержание коллагена) определяют остеопластические свойства [3, 6].

После внесения в костный дефект кристаллы гидроксиапатита подвергаются метаболизму до ионов кальция и фосфора, удерживают в ране кровяной сгусток за счет изоморфного замещения кальция на воду и ион водорода. В ране ГА активизирует дифференцировку остеогенных клеток, образует прочную химическую связь с костью, проявляя высокую биоинертность: практически отсутствует воспалительная реакция, системная и местная токсичность. Резорбция ГА проходит без образования фиброзной капсулы с возникновением «точечного» остеогенеза в костном дефекте [1, 4].

К остеопластическим материалам относится «Гель Гидроксиапатита»- биоактивный нанокристаллический ГА на водной основе с размером частиц сферической формы от 16 до 30 нм производства «БелМедПрепараты». 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. Возможно применение геля в клинике терапевтической стоматологии при лечении деструктивных форм периодонитов (рационализаторское предложение №4 от 16.03. 2011 «Способ лечения апикального

периодонта»). Применение «Геля гидроксиапатита» позволяет уменьшить длительность болевого периода у пациентов и способствует скорейшей ликвидации отека мягких тканей в этой зоне. Препарата медицинского назначения аналогичного действия в Республике Беларусь не производится [15].

В эксперименте инкубация «Геля Гидроксиапатита» 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 матричной РНК и синтез белка. Рядом исследователей установлена прямо пропорциональная зависимость активности ГА от величины удельной поверхности его частиц. Доказано, что применение мелкодисперсных (особенно нанокристаллических) форм ГА с увеличенной суммарной площадью поверхности его частиц более перспективно. 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 [16].

В последнее время в стоматологии используются композитные материалы, состоящие из ГА и коллагена - «КоллапАн». Материал представляет однородную композицию наночастиц ГА размером 20 нм и коллагена I типа с антимикробными средствами (линкомицином, метронидазолом и т.д.) и является эффективным средством для лечения заболеваний, связанных с патологией костной ткани, профилактики и лечения гнойных осложнений. Пролонгированное выделение лекарственных средств (активность в ране до 20 суток) способствует антимикробному и противовоспалительному эффектам. Гидроксильные и фосфатные ионы материала частично замещаются карбонатом, что приближает его к биоло-

гическому гидроксиапатиту. Коллаген второго типа и равномерно распределенный гидроксиапатит способствуют ангиогенезу, миграции и прикреплению к поверхности стромальных стволовых клеток костного мозга, их дифференцировке в остеобласты и последующему репаративному остеогенезу [4-5, 18, 22].

Результаты клинического применения препаратов на основе ГА свидетельствуют о высоких способностях образования костной ткани как в ближайшие, так и отдаленные сроки. Моисеенко С.А. с соавт. [2010] отмечают, что использование препарата «КоллАпан» приводит к восстановлению костной ткани, в которой процессы регенерации начинались уже через 2-3 месяца и были выражены к 9-12 месяцам в 98,0% случаев [17].

Для лечения деструктивных форм хронического апикального периодонтита и зубов с несформировавшимися корнями используют «ТрАпекс – Гель», состоящий из наночастиц гидроксиапатита (размер частиц от 11 до 37 нм). Препарат представляет собой композицию гидроксиапатита, трикальцийфосфата, оксида цинка с комбинацией противовоспалительных и антимикробных материалов с органическими составляющими (М – метранидозол, Л – линкомицин, дексаметозон). Форма выпуска – стерильная паста в шприце с иглой 2×1,0 мл (2×1,5 мл).

Так, при клинической апробации материала «ТрАпекс - Гель» для консервативного лечения хронического апикального деструктивного периодонтита Дуров В.М. с соавт. [2011] установили, что у пациентов при контакте с препаратом не наблюдалось каких-либо значительных осложнений. При повторном осмотре уже через 46 дней после начала лечения исчезли клинические симптомы хронического периодонтита и жалобы пациентов. Рентгенологическое исследование подтверждало полученные результаты. Временное внутриканальное заполнение «ТрАпекс - Гелем» значительно активнее стимулировало процессы восстановления костных структур и апикального периодонта, увеличивало минеральную насыщенность костной ткани даже в случаях больших объемов деструктивных поражений [9].

Серия остеопластических материалов с общим названием «Индост» (НПО «Полистом»), которые представляют собой варианты уже выпускавшихся композиций гетерофазного фосфата кальция и коллагена I типа, модифицированных включением в их состав комплекса факторов роста, выделенного из костной ткани крупного рогатого скота. Препараты выпускаются с размером частиц 100 мкм и соотношением гидроксиапатит-трикальций фосфат как 7 к 3 или 5 к 5. Формы выпуска материалов различны: гранулы, губка, пластины, гель. Препарат отличается повышенными способностями к остеогенезу и рекомендуются для использования в хирургической стоматологии, а также для лечения деструктивных форм периодонтитов консервативным методом.

Десятниченко К.С. с соавт. [2008] провел исследования эффективности использования препарата «Индост». В экспериментах *in vivo* клеточным источником репаративного остеогенеза во всех наблюдениях была хорошо васкуляризованная грануляционная ткань в месте имплантации «Индоста». Реакция со стороны костного ложа была выражена в умеренной остеокластической резорбции, что способствовало интеграции старой и новообразованной ткани. Свидетельства остеогенной дифференцировки в виде сети молодых костных балок были выявлены не позже, чем через две недели после создания дефекта и заполнения его остеопластическим материалом, тогда как в контроле, как правило, дефект был заполнен хрящевой тканью. В итоге к концу срока наблюдения (60-75 сут.) дефект в опыте был заполнен костной тканью, завершившей ремоделирование, о чем свидетельствовала высокая степень зрелости коллагеновых волокон органического матрикса, тогда как в контроле продолжалась адаптивная перестройка новообразованной костной ткани. Через 2-2,5 месяца после имплантации частицы препарата не были обнаружены, в какой бы физической форме он ни использовался [8].

Остеопластический препарат «Остим – 100» («Остим») содержит частицы гидроксиапатита размером 0,05 мкм с удельной поверхностью частиц 100 – 150 м²/г. Форма выпус-

ка - 5%, 10%, 18%, 30% и 45% суспензия на водной основе. Материал показан для использования в хирургической и терапевтической стоматологии - для пломбирования корневых каналов при лечении ДФХП.

Скотаренко А.В. в своем исследовании по оценке клинической эффективности использования препарата «Остим – 100» при лечении ДФХП говорит о полном и частичном восстановлении околоверхушечного очага деструкции в сроки 12 месяцев в 81,7% случаев. В группе пациентов, лечение которых проводилось в одно посещение с использованием в качестве силера препарата «Эндометазон», аналогичный показатель составил 78,1%. Полное восстановление костной ткани через 12-18 месяцев в группе с использованием препарата «Остим – 100» отмечено у 84,2% [20].

Заключение

Таким образом, материалы на основе гидроокиси кальция и гидроксиапатита, являясь различными по составу, свойствам и механизму действия, не могут равнозначно использоваться при лечении воспалительно-деструктивных процессов тканей апикального периодонта. На сегодняшний день препараты на основе ГА требуют более тщательного и длительного клинического изучения, что позволит разработать конкретные показания и противопоказания к их применению в терапевтической стоматологии, а также повысит качество эндодонтического лечения.

Литература

1. Балин, В.Н. Методические рекомендации по использованию гидроксиапатита в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии / В.Н. Балин, А.М. Ковалевский, А.К. Иорданишвили // Клин. имплантология и стоматология. [эл. ресурс] – URL: <http://www.stom.ru/implant.bak/article11.shtml>: – (дата доступа: 26.12.2010).
2. Беер, Р. Иллюстрированный справочник по эндодонтологии / пер. с нем. Р. Беер, М.А. Бауман, А.М. Киельбаса; под ред. Е.А. Волкова. – М.: МЕДпресс-информ. – 2006. – С. 240.
3. Безруков, В.М. Зубосохраняющие операции в амбулаторной хирургической практике / В.М. Безруков, Л.А. Григорьянц // Тр. V съезда стомат. ассоциации России. – М., 1999. – С. 224–226.
4. Сравнительное экспериментально-морфологическое исследование влияния некоторых используемых в травматолого-ортопедической практике кальций-фосфатных материалов на активизацию репаративного остеогенеза / Г.Н. Берченко [и др.] // Стоматология сегодня. – 2007. – №2. [эл. ресурс] – URL: <http://www.dentoday.ru> (дата доступа: 26.12.2010).
5. Особенности репаративного остеогенеза в присутствии КоллапАна / В.Г. Германов [и др.] // Биоматериалы. – 2007. – №7. – С. 4.
6. Остеопластическая эффективность различных форм гидроксиапатита по данным экспериментально-морфологического исследования / А.С. Григорьян [и др.] // Стоматология. – 2000. – №3. – С. 4–10.
7. Гидроокись кальция. Две стороны одной медали / А.Т. Дадова [и др.] // Эндодонтия today. – 2010. – №3. – С. 58–60.
8. 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.
9. 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.
10. Изучение свойств кальцийсодержащего материала, применяемого для лечения хронического периодонтита / О.Н. Иванченко [и др.] // Эндодонтия today. – 2011. – №2. – С. 78–80.
11. Клиническое исследование эффективности лечения хронического апикального периодонтита / О.Н. Иванченко [и др.] // Рос.стом.журн. – 2008. – № 5. – С. 33–36.
12. Иванченко, О.Н. Результаты клинического исследования «Мепасила», «Озомола 4», «Метапасты» при лечении хронического периодонтита / О.Н. Иванченко, Е.В. Иванова, С.В. Зубов // Рос.стом.журн. – 2008. – № 2. – С. 29–30.
13. Исследование эффективности лечения хронического периодонтита с помощью антисептических препаратов и кальцийсодержащих материалов / О.Н. Иванченко [и др.] // Эндодонтия today. – 2009. – № 2. – С. 40–45.
14. Кобыжская, Т.В. Сравнительная оценка эффективности эндодонтического лечения с использованием силеров «Metapex» и «Acroseal» / Т.В. Кобыжская // Соврем. стоматология. – 2006. – №3. – С. 56–57.
15. 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.
16. Гель гидроксиапатита – новое средство для стимуляции остеогенеза: технология производства и опыт

- клинического применения в травматологии и стоматологии / В.К. Крутько [и др.] // Мед. новости. – 2009. – №1. – С. 60-62.
17. 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.
18. 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.
19. Рабинович, И. М. Микробиологическая характеристика полости рта в норме и при дисбактериозе: пособие для врачей / И.М. Рабинович. – ЦНИИС. – М.: ГЭОТАР. – 2003. – С. 16.
20. Скотаренко, А.В. Использование гидроксиапатита ультравысокой дисперсности “Остим-100” и циклофосфана при лечении деструктивных форм хронического периодонтита / А.В. Скотаренко // Соврем. стоматология. – 2002. – №3. – С. 25–25.
21. Сушко, Н. Ю. Патогенетическое обоснование применения биологически активных веществ и совершенствование комплексной терапии верхушечных периодонтитов: автореф. дис... канд. мед. наук / Н. Ю. Сушко. – Бишкек, 2002. – С. 23.
22. Susceptibilities of two *Enterococcus faecalis* phenotypes to root canal Medications/ M. Abdullah [et al.] // J. of Endod. – 2005. – Vol. 31, № 1. – P. 30-36.
23. Bacteria recovered from teeth with apical periodontitis after antimicrobial endodontic treatment / L. Chavez de Paz [et al.] // Int. End. J. – 2003. – Vol. 36. – P. 500–508.
24. Removal efficiency of calcium hydroxide intracanal dressing / L. Chen [et al.] // J. of Endod. – 2005. – Vol. 31, №3. – P. 223.
25. Identification of cultivable microorganisms from primary endodontic infections with exposed and unexposed pulp space / F. Chu [et al.] // J. of Endod. – 2005. – Vol. 31, №6. – P. 424–429.
26. Inactivation of local root canal medicaments by dentine: an In vitro study / H. Haapasalo [et al.] // Int. End. J. – 2000. – Vol. 33, №2. – P. 126.
27. Law, A. An evidence-based analysis of the antibacterial Effectiveness of intracanal medicaments / A. Law, H. Messer // J. of Endod. – 2005. – Vol. 31, №8. – P. 842–847.
28. The susceptibility of starved, stationary phase, and growing cels of *Enterococcus faecalis* to endodontic medicaments / L. Portenier [et al.] // J. of Endod. – 2005. – Vol. 31, №5. – P. 380-386.
29. Survival of *Enterococcus faecalis* in infected dentinal tubules after root canal filling with different root canal sealers in vitro / I. Saleh [et al.] // Int. End. J. – 2004. – Vol. 37, P. 193-198.
30. Endodontic therapy associated with calcium hydroxide as an intracanal dressing: microbiologic evaluation by the Checkerboard DNA-DNA hybridization technique / C. Soriano de Souza [et al.] // Int. End. J. – 2005. – Vol. 31, № 2. – P. 79-83.

Поступила 20.04.2012 г.

Принята в печать 04.06.2012 г.

© ЕЛЕНСКАЯ Ю.Р., 2012

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКОГО СТОМАТИТА У ДЕТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛОТНА ТРИКОТАЖНОГО МЕДИЦИНСКОГО СЕТЧАТОГО ДЛЯ МАЗЕВЫХ ПОВЯЗОК

ЕЛЕНСКАЯ Ю.Р.

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

Резюме. В статье освещены вопросы лечения герпетического стоматита, описан способ местной терапии герпетического стоматита с использованием полотна трикотажного медицинского сетчатого, пропитанного ацикловиром, разработанный на кафедре терапевтической стоматологии и кафедре инфекционных болезней ВГМУ. Доказана его эффективность при различных степенях тяжести заболевания. Оценена эффективность применения метода у 48 больных герпетическим стоматитом с легкой, среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести. Новый способ позволяет достичь уменьшения площади эрозии на 3-й день в 1,8 раза ($p < 0,001$), на 5-й день – в 4 раза ($p < 0,001$) в сравнении с группой с традиционным лечением. Были отмечены более быстрые сроки эпителизации и улучшение стоматологических показателей, характеризующих степень воспаления десны и гигиену полости рта.

Ключевые слова: вирус герпеса, герпетический стоматит, ацикловир.

Abstract. The article is dedicated to the issues of treatment of herpetic stomatitis; the method of local therapy of herpetic stomatitis with the use of knitted medical reticulated material impregnated with acyclovir has been described. This method was developed at the chair of restorative stomatology and the chair of infectious diseases of Vitebsk State Medical University. Its efficacy was proved in various degrees of disease severity. The method was applied in 48 patients with mild, moderate and severe degrees of herpetic stomatitis, thereafter the results were analyzed. The new treatment technique allows to achieve the decrease of erosion area on the third day 1,8 times ($p < 0,001$), on the fifth day 4 times ($p < 0,001$) in comparison with the conventional treatment group. Faster terms of epithelization and improvement of stomatological indices, characterizing the degree of the gums inflammation and oral hygiene were observed.

Заблеваемость хроническим рецидивирующим герпетическим стоматитом (ХРГС) колеблется от 5 до 8 случаев на 100 чело-

век и зависит от возраста: около 85% заболевших – дети до 8 лет, 15% заболевших – лица старше 15 лет. Несмотря на то, что проблеме лечения простого герпеса уделяется достаточно внимания, отдельные вопросы терапии остаются малоизученными. На сегодняшний день резко возросло число больных герпети-

Адрес для корреспонденции: 210032, г. Витебск, ул. Воинов-Интернационалистов, 14-2-86. Тел. моб.: +375 (29) 656-45-05 – Еленская Ю.Р.

ческим стоматитом (ГС), особенно в средне-тяжелой форме. Многие авторы утверждают, что число вновь заболевших ежегодно возрастает более чем на 10% [1,2].

Основные задачи при местном лечении ГС:

– уменьшение тяжести, болезненности и продолжительности клинических проявлений инфекции;

– предупреждение развития осложнений.

Цель работы – изучить эффективность местного лечения герпетического стоматита с использованием трикотажного медицинского сетчатого полотна для мазовых повязок.

Методы

На базе кафедр терапевтической стоматологии и инфекционных болезней Витебского государственного медицинского университета было обследовано 104 ребенка с хроническим герпетическим стоматитом в возрасте от 3 до 17 лет. Основную группу составило 48 детей, больных герпетическим стоматитом. Из них – 22 девочки и 26-мальчиков (45,8% и 54,2% соответственно), у которых применялся предложенный нами метод лечения герпетического стоматита с использованием полотна трикотажного сетчатого медицинского для мазовых повязок. В контрольную группу вошло 56 пациентов с «традиционной терапией»- 32-девочки и 24 мальчика (57,2% и 42,8%). Средний возраст пациентов основной группы $7,02 \pm 3,46$, контрольной $7,87 \pm 3,63$.

Планирование местного лечения герпетического стоматита включает следующие этапы:

1. Опрос с выяснением истории стоматологического и общего анамнезов (наличие конкретных жалоб, частота рецидивов, продолжительность заболевания, характер и результаты проводимого ранее лечения).

2. Оценка уровня общемедицинского и семейного анамнеза (сопутствующая патология, перенесенные заболевания, аллергоанамнез, наследственный фактор).

3. Клинический осмотр: экстраоральный (внешний осмотр), периоральный (область губ, носогубные складки) и интраоральный (осмотр ротовой полости).

Для оценки величины эрозивного поражения использовали индекс «Определение величины эрозивно-язвенного повреждения (Л.Н. Дедова, И.Н. Федорова, 2005)» в первый, третий и пятый день обращения: раствором 1% метиленового синего окрашивали эрозивную поверхность. Затем с помощью лупы и градуированной шкалы осматривали эрозивно-язвенное повреждение и определяли в единицах шкалы величину диаметра

$$S_{\text{эп}} = 0,05 \times (\sum d)^2,$$

где: 0,05 – настоящая координата; $\sum d$ – сумма величины четырех диаметров до границ, окрашенной раневой поверхности, определяется в % соотношении ($S\%$) величины площади эрозивно-язвенных повреждений к стандарту площади, используемой шкалы.

$$S\% = \frac{S_{\text{эп}}}{S_{\text{ст}}} \times 100\%$$

$$S_{\text{ст}} = 314 \text{ мм}^2$$

$S\%$ до 30 мм² (до 10%) – I категория;

31-80 мм² (до 11-25%) – II категория;

свыше 80 мм² (более 25) – III категория.

Учитывая данные о величине площади поражения эрозивно-язвенных повреждений в 1-ый, 3-ий и 5-ый день лечения, а также продолжительность лечения определяли «Индекс регенерации СОРП (ИРСОР) (Л.Н. Дедова, И.Н. Федорова, 2005)».

$$\text{ИРСОР} = \frac{S_0 - S_t}{S_0 \times t} \times 100\%$$

S_0 – величина площади эрозивно-язвенных повреждений;

S_t – величина площади эрозивно-язвенных повреждений в процессе лечения в день исследования;

t – продолжительность, сутки.

Интерпретация:

0-10 – I стадия регенерации СОРП;

11-25 – II стадия регенерации СОРП;

26-50 – III стадия регенерации СОРП;

свыше – IV стадия регенерации СОРП.

Местное лечение включало антисептическую обработку ротовой полости 0,05% раствором хлоргексидина биглюконат с помо-

щью стерильных ватных валиков. Стерильное полотно, обработанное мазью 5% ациклоvir, прикладывается к эрозивной поверхности и сверху фиксируется дентальной адгезивной пастой. Пациент уже в домашних условиях удаляет повязку через 1,5-2 часа и самостоятельно обрабатывает очаги поражения 4 раза в день 5% мазью ациклоvir. Начиная с 6-го дня заболевания, при отсутствии появления новых элементов поражения, мазь ациклоvir заменяют на 5% актовегин. Слизистую ротовой полости орошают 0,05% раствором хлоргексидинабиглюконат, на эрозии наносят полотно трикотажное сетчатое, пропитанное 5% мазью актовегин, и фиксируют дентальной адгезивной пастой. Пациент через 1-1,5 часа самостоятельно удаляет повязку.

В случае появлении новых элементов поражения продолжают проводить противовирусную терапию.

Описание полотна трикотажного медицинского сетчатого

Полотно трикотажное медицинское сетчатое обеспечивает регулирование количества мази в более широком интервале (от 1,5 до 7 г/дм²);

- за счет оригинальной структуры создается минимальный контакт с раневой поверхностью и как следствие обеспечивается минимальная степень адгезии и безболезненность при перевязках;

- хорошо моделируется на ране, обеспечивает наименьшее давление на нее, не сдерживает рост грануляционной ткани. По результатам цитологического исследования установлено, что в процессе применения разработанной для мазевой повязки клетки регенераторной ткани появляются на 0,5-2,5-дня раньше, чем при применении марлевого полотна или тканевого сетчатого материала;

- в сочетании с мазями как на гидрофильной, так и на жировой основе обеспечивает требуемый пареообмен в ране, хорошую регенерирующую способность, выдерживает условия паровой радиационной или газовой стерилизации.

Клиническое использование полотна трикотажного сетчатого показало, что предлагаемый материал для мазевых повязок обес-

печивает за счет разработанной структуры лучший лечебный эффект и ускоряют процесс заживления ран.

Технические характеристики полотна трикотажного медицинского сетчатого для мазевых повязок

Поверхностная плотность, г/м ²	(30-100)
Число ячеек на дм ²	(500-4000)
Мазеемкость, г/дм ²	(1,5-7)
Паропроницаемость, г/см ² /час	(2,5-8,0)
Разрывная нагрузка, дан не менее	10

Изобретение по авторским свидетельствам № 1383859; №1510414; №1585938.

Результаты и обсуждение

В результате исследования достоверных различий в величине площади поражения между контрольной и основной группой в день обращения выявлено не было ($p > 0,05$). Установлено, что в основной группе на 3-й день площадь поражения уменьшилась в 1,8 раза ($p < 0,001$), на 5-й день – в 4 раза ($p < 0,001$). В контрольной группе с «традиционным методом лечения» этот же индекс достоверно снизился на 5 день лечения в 1,8 раза ($p < 0,001$) (табл. 1).

Учитывая данные о величине площади поражения эрозивно-язвенных повреждений, а также продолжительность лечения при определении индекса регенерации СОРП (ИРСОР) (Л.Н. Дедова, И.Н. Федорова, 2005) в группе с предложенным нами методом лечения была отмечена II стадия регенерации слизистой оболочки полости рта, в то время как в контрольной группе – I стадия регенерации СОРП ($p < 0,0001$). Площадь эрозии уменьшилась в 2,1 раза на третий день лечения и в 1,6 раза на 5 день в основной группе (табл. 2).

При оценке индекса гигиены О'Leary и десневого индекса GI в контрольной и основной группе отмечалась достоверно более неудовлетворительная гигиена полости рта (индекс О'Leary) на пятый день лечения и высокие показатели, характеризующие состояние тканей периодонта (индекс GI) (табл. 3).

Отмечается положительная корреляция между значениями стоматологических индек-

Таблица 1

Площадь эрозивно-язвенного поражения в %

Показатель	Пациенты основной группы (n = 48)	Пациенты контрольной группы (n = 54)
S% в 1-ый день	34,4 (12,8;47,2)	19,5 (9,5;43)
S% в 3-ий день	18,4 (6,6;30,80)*	14,8 (8,4;30,8)
S% в 5-ый день	8,4 (3,3;15,7)*	10,3 (5,7;20,6)**

Примечание: * – различия достоверны, $p < 0,05$ (между основной и контрольной группой), ** - различия достоверны, $p < 0,001$ (различия показателей до и после лечения). Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей.

Таблица 2

Индекс регенерации СОРП (ИРСОР)

Показатель	Пациенты основной группы (n = 48)	Пациенты контрольной группы (n = 54)
ИРСОР 3 день	14,1 (11,6;14,5)*	6,7 (4,2;8,8)
ИРСОР 5 день	14,4 (12,3;16,5)*	8,9 (6,7;11)

Примечание: * – различия достоверны, $p < 0,0001$ (между основной и контрольной группой). Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей.

Таблица 3

Индекс КПУ, индекс гигиены O'Leary и десневой индекс GI

Группы	Индексы					
	GI			O'Leary		
	1	2	3	1	2	3
Основная	1,24 (1,1;1,3)	0,75 (0,6;0,8)*	0,37 (0,2;0,5)*	59,2 (51,8;69,8)	41,4 (37,9;49,3)	28,62 (23,8;32,4)*
Контрольная	1,29 (1,1,4)	1,08 (1;1,16)	0,87 (0,7;1)	62,7 (57;67,2)	52,1 (45;57,7)	42,09 (36,9;48,2)

Примечание: * – достоверность различий между основной и контрольной группой, $p < 0,0001$. Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей.

сов GI и индексом гигиены O'Leary ($r=0,38$; $p < 0,007$ – умеренная степень корреляции) в основной группе на 1 день лечения и 3 день лечения ($r=0,4$; $p < 0,003$ – умеренная степень корреляции).

Суммарный индекс боли в день обращения составил 5 и 6 баллов в основной и конт-

рольной группе при максимальных значениях в 10 баллов (FLACC Scale) [3]. На 3 и 5 день лечения показатели боли статистически более низкие были получены в основной группе ($p < 0,005$) (табл. 4).

При сравнении степени эпителизации эрозий ротовой полости в день обращения, в

Таблица 4

Результаты оценки индекса боли

Степень тяжести	Основная группа	Контрольная группа
1-ый день	5 (4;6)*	6 (5;7)
3-ий день	2 (1;3)*	4 (3;4,5)
5-ый день	1 (0;1) *	3 (1,5;4)

Примечание: * – различия достоверны, $p < 0,001$. Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей.

основной и в контрольной группе достоверно не отличались ($p < 0,08$). На третий день лечения эпителизация эрозий достоверно лучше была отмечена в основной группе в сравнении с контрольной ($p < 0,02$). В основной группе у 3 человек отмечалась I степень эпителизации (11,1%), у 22 – II степень эпителизации (81,4%), у 2 – III степень эпителизации (7,4%). В контрольной группе у 11 человек отмечалась I степень эпителизации (42,3%), 15 – II степень эпителизации (57,6%). На пятый день лечения эпителизация была значительно лучше в основной группе в сравнении с контрольной ($p < 0,001$). У 6 человек – II степень (22,2%), у 21 – III степень эпителизации (77,8%) в основной группе; в контрольной у 20 – II степень (76,9%), у 6 – III степень эпителизации эрозий (23,1%).

Заключение

1. Местное лечение герпетического стоматита с использованием полотна трикотажного медицинского сетчатого для мазевых повязок позволяет уменьшить болевые ощущения, улучшить эпителизацию эрозивных поражений ротовой полости и сократить сроки лечения.

2. У пациентов контрольной группы с герпетическим стоматитом отмечается достоверно более неудовлетворительный уровень гигиены полости рта и высокие показатели, характеризующие степень воспаления десны на пятый день лечения в сравнении с основной группой ($p < 0,05$).

3. На 3 и 5 день лечения показатели боли статистически более низкие были получены

в основной группе ($p < 0,005$). За счет снижения болевого синдрома, вследствие уменьшения эрозивной поверхности происходит нормализация гигиены полости рта и уменьшение степени воспаления десны.

4. Установлено, что в основной группе на 3-й день площадь поражения уменьшилась в 1,8 раза ($p < 0,001$), на 5-й день – в 4 раза ($p < 0,001$). В контрольной группе с «традиционным методом лечения» этот же индекс достоверно снизился на 5 день лечения в 1,8 раза ($p < 0,001$).

5. На третий день лечения эпителизация эрозий достоверно лучше была отмечена в основной группе в сравнении с контрольной ($p < 0,02$). На пятый день лечения эпителизация была значительно лучше в основной группе в сравнении с контрольной ($p < 0,001$).

Литература

1. Принципы патогенетической противогерпетической химиотерапии острых и рецидивирующих герпесвирусных инфекций / Л.Н. Хахалин. [и др.] // Терапевтический архив. – 1995. – № 1. – С. 55–59.
2. Дерматовенерологические аспекты герпесвирусной инфекции / И.А. Евсеев [и др.] // Здоровье. – 2001. – № 7. – С. 42–47.
3. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children / S.I. Merkel [et.al.] // Pediatric Nursing. – 1997. – Vol. 23, № 3. – P. 293–297.

Поступила 25.05.2012 г.

Принята в печать 04.06.2012 г.

СИТУАЦИОННО-РОЛЕВЫЕ ИГРЫ КАК МЕТОД ОБУЧЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИМ ДИСЦИПЛИНАМ

КОРОЛЬКОВА Н.К., МЕДВЕДЕВА Л.З., ВОЛКОВИЧ Т.К., ПРИСТУПА В.В., МОРХАТ М.В.

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

Резюме. Данная статья посвящена ситуационно-ролевой игре как методу обучения. Описан вариант ее применения с использованием кейс-технологии на кафедре офтальмологии УО «Витебский государственный медицинский университет». Представлена схема игры, алгоритм действий и особенности оценки результата. Проанализированы преимущества предложенного метода.

Ключевые слова: ситуационно-ролевая игра, кейс-метод, офтальмология, клинические дисциплины.

Abstract. This article deals with role-play sessions as a method of teaching. A variant of using it together with case discussion sessions at the chair of ophthalmology of the educational establishment «Vitebsk State Medical University» is described. The role-play scheme, algorithm of actions and features of results assessment are presented. Advantages of the suggested method of teaching are also analyzed.

Изучение любой дисциплины, как правило, начинается с работы с источником информации. Раньше доминировали печатные издания, на сегодняшний день огромный поток информации можно почерпнуть из интернета. Стремительное развитие информационных технологий, их массовая доступность требуют более активных подходов в образовании студентов медицинских ВУЗов.

Адрес для корреспонденции: 210022, г. Витебск, Московский пр-т, д.21, корп. 5, кв. 8. Тел. моб.: +375 (29) 712-53-02, e-mail: natkor-08@mail.ru – Королькова Н.К.

Чтение, конспектирование, реферирование всегда являлись базовыми в процессе обучения. Лекции, объяснения, дискуссии – эти формы обучения помогают студенту систематизировать теоретический материал. Если раньше преподаватель выступал в роли «держателя» научных знаний, то сегодня эта в большей степени роль консультанта, помогающего студенту ориентироваться в мире научной информации [1]. Задачей практического занятия является закрепление учебного материала. Это достигается путем практической работы, применительно к клиническим кафед-

рам – овладение практическими навыками по дисциплине, работа с профильными больными, с медицинской документацией, написание учебной истории болезни, решение ситуационных задач. Иллюстрации (таблицы, слайды) и различного рода демонстрации (просмотр мультимедийных презентаций, видеофильмов, курация пациентов, посещение процедурных кабинетов, перевязочных, операционных и т.д.) способствуют лучшему запоминанию материала, так как включают зрительную память, активизируют внимание и стимулируют заинтересованность будущих медиков в изучении клинических дисциплин. Пассивные и активные пути усвоения материала в комплексе формируют выживаемость знаний. Для преподавателя ВУЗа является важным определить оптимальные методы и средства работы со студентами с учетом преподаваемой дисциплины, выбрать наиболее удобную комбинацию педагогических приемов для максимально эффективного процесса запоминания необходимой информации. Кроме того, благоприятная атмосфера во время занятий, позитивные взаимоотношения в дуэте «преподаватель – студент» оказывают существенное положительное влияние на процесс обучения и его результаты.

В научной литературе термины «ролевая игра» и «ситуационная игра» достаточно давно и активно использовались [2, 3]. Цель ролевой игры – обучение определенному ролевому поведению, в нашем случае профессиональному – роли врача. Ситуационная игра закрепляет ролевое поведение и позволяет отработать умение справляться с определенными диагностическими ситуациями, что обуславливает несомненную актуальность применения метода в преподавании специальности «офтальмология».

Цель работы – разработать и внедрить в учебный процесс на кафедре офтальмологии ситуационно-ролевые игры как метод обучения базовым темам дисциплины.

Методы

Для удобства изложения и адаптации ситуационно-ролевых игр к учебному процес-

су на кафедре офтальмологии мы использовали кейс-метод. Название технологии произошло от латинского casus – запутанный необычный случай, а также от английского case – портфель, чемоданчик. Метод обучения основан на использовании описания конкретных жизненных ситуаций [4, 5, 6]. Нами разработана схема ситуационно-ролевой игры, адаптируемая к каждому практическому занятию. Каждый кейс имеет различную степень сложности, что отражено в сценарии.

Апробация методики проведена на практических занятиях на цикле «офтальмология» со студентами IV (5 групп) и V (5 групп) курсов лечебного факультета.

Результаты и обсуждение

Последняя учебная программа по офтальмологии для специальности «Лечебное дело» рассчитана на 86 часов, из которых только 55 часов аудиторных (45 – практические занятия, 10 – лекции). Длительность цикла 8 дней, первых два занятия посвящены общим вопросам офтальмологии, оставшиеся шесть – изучению основных заболеваний органа зрения. Традиционно каждая глазная патология рассматривается в разрезе: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, прогноз. Учитывая, что офтальмология относится к так называемым «узким» специальностям, мы стараемся делать акцент на наиболее характерных для заболевания жалобах и объективных симптомах, определяем максимально информативные методы диагностики в конкретном случае и обосновываем выбор консервативных и хирургических методов лечения. Эти требования заложены в каждом кейсе. Кейсы имеют сугубо диагностическую направленность. В простом случае кейс посвящен одному заболеванию и работа над ним позволяет закрепить в памяти студента наиболее значимую информацию по нозологии. После изучения нескольких тем сложность кейсов увеличивается. В сценарий закладывается несколько заболеваний и отрабатываются вопросы дифференциальной диагностики. В зависимости от уровня подготовки студентов, их желания и заинтересованности, можно

моделировать различные клинические ситуации, опираясь на профессиональный практический опыт преподавателя.

Сама схема ситуационно-ролевой игры проста и предназначена для выработки у студента умения общаться с разными типами пациентов, развития клинического мышления и диагностических навыков. Все студенты делятся на четыре подгруппы: студент – пациент, студент-врач, студент-диагност, студент-координатор.

Задача первой подгруппы (студент – пациент) изобразить определенный типаж пациента и соответственно изложить жалобы по выбранному заболеванию. Условия могут быть заданы разные и определяются степенью сложности кейса: взрослый пациент, ребенок, глухонемой, иностранец, пациент в состоянии алкогольного опьянения и т.д.

Вторая подгруппа (студент-врач) демонстрирует приемы обследования, сбора анамнеза, назначает дополнительные методы исследования, заполняет необходимую документацию, назначает лечение, оказывает медицинскую помощь, при этом комментирует и обосновывает свои действия вслух.

Третья подгруппа (студент-диагност) выдает результаты анализов, назначенных методов исследования и консультаций других специалистов в соответствии с данной патологией вслух или письменно.

Четвертая подгруппа (студент-координатор) в процессе игры по-разному моделирует одну и ту же ситуацию, изменив результаты обследований, предоставив информацию о сопутствующей патологии, вводит нестандартную ситуацию (сломался диагностический прибор, пациент отказывается от госпитализации и т.д.).

При видимой простоте методика требует большой организованности и сосредоточенности. Первые игры могут полностью не раскрывать поставленной задачи или быть растянутыми во времени, так как студенты увлекаются самим процессом. Это часто имеет место на первых занятиях, пока преподаватель не адаптируется к психоэмоциональным особенностям конкретной студенческой группы. Даже в этом случае игра выполняет поло-

жительную роль в учебном процессе, привлекая внимание учащихся к разбираемой теме. Для того чтобы избежать неорганизованности проведения учебной игры и излишней эмоциональности, необходимо придерживаться следующей последовательности действий:

- выдача домашнего задания, формулировка основных вопросов;
- информирование студентов о требованиях, по которым будет оценена работа;
- распределение учащихся по подгруппам (по 3-4 человека в каждой);
- организация работы в подгруппах, определение докладчиков;
- работа над ситуацией в классе;
- организация общей дискуссии;
- послеигровой разбор и анализ ситуации;
- оценка работы студента;
- курация реального тематического больного.

В ходе занятия преподаватель моделирует ситуацию согласно теме, в каждом кейсе делает акцент на приобретении конкретных знаний и навыков. Разработанная схема игры применима к разбору любой офтальмологической патологии. Использование одного шаблона позволяет студентам в ходе цикла занятий неоднократно меняться ролями, разыгрывать разные варианты решения одной задачи.

Как в любом методе обучения, в структуре ситуационно-ролевых игр можно выделить объективную и субъективную части. Объективная часть содержит общие для всех требования, правила и принципы, которые лежат в основе тематической игры. Субъективная часть метода обусловлена личностью педагога, студента и конкретными условиями. Ситуационно-ролевые игры представляют собой особый вариант педагогического взаимодействия со студентом, где доминирует субъективная сторона. Управляя процессом игры, преподаватель одновременно и руководит учебно-познавательной деятельностью, и связывает ее с положительным эмоциональным фоном. В идеале создаются условия, при которых учащиеся самостоятельно и охотно приобретают недостающие знания из разных источников, учатся пользоваться ранее полу-

ченными знаниями, приобретают опыт работы в коллективе, развивают в себе логическое и клиническое мышление. Если это занятие им нравится, то учебный материал усваивается намного эффективнее. Игра активизирует процесс непроизвольного запоминания.

В ходе апробации метода всеми преподавателями было отмечено, что в процесс игры постепенно вовлекаются и пассивные студенты. Ролевая игра снабжает застенчивых, неуверенных в себе учащихся «маской», за которую они могут спрятаться и расслабиться, это делает их поведение более свободным и естественным. Ленивых студентов захватывает сам процесс игры.

Следует уделять особое внимание послеигровому разбору. Задача преподавателя – выделить главные моменты, обратить внимание студентов на допущенные ошибки. При выставлении итоговой оценки учитывается общая активность студента на занятии. При оценке игрового компонента обращают внимание на:

- выступление студентов-докладчиков (правильность формулировок, употребление специальной терминологии, подготовленность и аргументированность ответа);
- демонстрацию практических навыков (подобрать очки, выписать рецепт, наложить повязку на глаз, осмотреть конъюнктиву верхнего века, закапать капли, проверить остроту зрения и т. д.);
- знания по смежным дисциплинам (провести дифференциальный диагноз, прокомментировать результаты анализов, объяснить механизм действия лекарственного препарата и т. д.);
- клиническое мышление, умение четко аргументировать выбор необходимых методов диагностики и адекватных методов лечения соответствующей патологии;
- предложение альтернативных способов диагностики и лечения с их обоснованностью;
- предложения нестандартных подходов в решении поставленной задачи.

Обучающую цель ситуационно-ролевой игры можно считать достигнутой, если было выполнено большинство задач, поставленных в кейсе, и приведено максимально возможное

количество вариантов их решения.

Использование в учебном процессе ситуационно-ролевых игр по кейс – технологии имеет ряд преимуществ:

1. Акцент обучения переносится на выработку знаний, а не на овладение готовым знанием.
2. Студенты учатся лечить не болезнь, а больного.
3. Преодолевается «сухость» и неэмоциональность в изучении сложных вопросов.
4. Студенты получают жизненно важный опыт решения проблем, возможность соотносить теории и концепции с реальной жизнью.
5. У студентов развивается умение слушать и понимать других людей, работать в команде.

В жизни будущим медикам пригодится умение формулировать вопрос, аргументировать ответ и отстаивать свое мнение. Выпускник медицинского ВУЗа в своей практической деятельности должен отлично владеть не только теорией, но и способностью мыслить логически, сопоставлять факты, делать выводы и принимать верные решения в реальных жизненных ситуациях. Все эти качества отрабатываются в ходе учебной игры, что обуславливает несомненную актуальность применения метода в преподавании специальности «офтальмология».

Заключение

Ситуационно-ролевые игры как метод обучения содержат в себе большие потенциальные возможности активизации процесса обучения. Они обобщают сразу несколько педагогических функций: образовательную – формирование умений и навыков работы с различными источниками информации, расширение медицинского кругозора; развивающую – развитие творческого, клинического мышления, способностей самостоятельного поиска нужной информации; воспитательную – воспитание у студентов умения работать в коллективе, общаться с разными людьми, слушать и слышать других. Достоинствами кейс-технологии

гий является их гибкость, многогранность, что способствует развитию личностного потенциала, способности к коммуникации, креативности мышления как у студентов, так и у преподавателя.

Ситуационно-ролевые игры по кейс-методу могут широко использоваться на практике и применяться при изучении различных клинических дисциплин, так как легко адаптируются к специфике любого предмета. Конечно, необходимо учитывать цель и задачи каждого занятия, характер материала, возможности учащихся. Всегда необходимо помнить, что игра может сыграть в обучении положительную роль в том случае, если она используется как фактор, объединяющий широкий арсенал традиционных методов, а не как их заменитель.

Литература

1. Загвязинский, В.И. Теория обучения: современная интерпретация / В.И. Загвязинский. – М.: Издат. центр «Академия», 2001. – 192 с.
2. Куприянов, Б.В. Ситуационно-ролевая игра как средство развития у подростков субъектности во взаимодействии / Б.В. Куприянов, О.В. Миновская // Монография / под ред. И.И. Фришман. – Кострома: КГУ им. Н.А. Некрасова, 2002. – 120 с.
3. Ван Ментс, М. Эффективный тренинг с помощью ролевых игр / М. ван Ментс. – СПб. : Питер, 2002. – 208 с.
4. Павельева, Н. Кейс-метод в профессиональном образовании / Н. Павельева // Менеджмент знаний. – 2008. – С. 33–42.
5. Красикова, Е.Н. Кейс-метод как дидактическое средство в условиях профессиональной подготовки в ВУЗе / Е.Н. Красикова // Вестн. Стравроп. гос. ун-та. – 2007. – № 53. – С. 55–61.
6. Анисимова, Л.А. Технология работы над кейсом в рамках кредитно-модульной системы для формирования и развития коммуникативной компетенции / Л.А. Анисимова // Вестн. МГОУ. Сер. «Педагогика». – 2011. – №1. – С. 57–64.

*Поступила 08.05.2012 г.
Принята в печать 04.06.2012 г.*

© АРТЁМЕНКО Н.А., ПЕТРИЩЕ Т.Л., 2012

ИСТОРИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ВРАЧЕЙ В СИСТЕМЕ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

АРТЁМЕНКО Н.А., ПЕТРИЩЕ Т.Л.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра общественного здоровья и здравоохранения*

Резюме. В статье изложены основные этапы деятельности врачей в системе первичной медицинской помощи на основе историко-генетического анализа во второй половине XX – начале XXI века. Рассмотрены основные достижения в области медицинского обслуживания сельского населения, рабочих в Российской империи на примере земской и страховой медицины. Проанализированы условия внедрения общей врачебной практики в систему здравоохранения Республики Беларусь.

Ключевые слова: *первичная медицинская помощь, врач общей практики, земская медицина, страховая медицина, территориально-участковый принцип.*

Abstract. The article describes the main stages of doctors' activity in the system of primary medical care on the basis of historical and genetic analysis in the second half of the XX century – the beginning of the XXI century. The main achievements in the field of medical attendance of the rural population and the workers in the Russian Empire are discussed herein by the example of Zemstvo and insurance medicine. The conditions for introduction of general medical practice into the system of Belarusian health service are also analysed.

В современных социально-экономических условиях укрепление и сохранение здоровья нации является приоритетом государственной политики нашей страны [1]. Инновационное развитие здравоохранения в Республике Беларусь существенно затрагивает первичную медицинскую помощь (ПМП)

как совокупность взаимосвязанных мероприятий медико-санитарного и лечебно-профилактического характера, реализуемых с учетом сложившихся и формируемых условий среды обитания, образа жизни граждан, направленных на сохранение, восстановление и укрепление здоровья населения [2, 3, 4].

В международной практике широкое признание получила семейная медицина, важной действующей фигурой которой является врач общей практики (семейный врач) [4]. В системе здравоохранения Республики

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра общественного здоровья и здравоохранения. Моб. тел.: +375 (29) 567-07-16, e-mail: ninellart@rambler.ru – Артеменко Н.А.

Беларусь по-прежнему ключевой фигурой ПМП является врач-терапевт участковый.

Поэтому целью нашего исследования стало историко-генетический анализ деятельности врачей в системе первичной медицинской помощи.

Методы

В работе использованы методы: исторический, логический, историко-генетический, социально-гигиенический.

Результаты и обсуждение

Развитие земской и страховой медицины в Российской империи

Проведенный историко-генетический анализ показал, что приоритет в развитии территориально-участкового принципа обслуживания населения принадлежит российской медицине. Истоки его становления соотносятся с земской медициной – уникальным медико-социальным явлением в истории медицины России.

Император Александр II подписал 19 февраля 1861 г. один из важнейших в отечественной истории документ «Манифест об отмене крепостного права». Он затрагивал интересы большей части Российской империи, в том числе белорусского крестьянства. Отмена крепостного права стала началом важных социальных реформ в Российской империи. Эти реформы способствовали развитию медицины и фармации. В 1864 г. было утверждено «Положение о губернских и уездных земских учреждениях», которое ознаменовало начало земской реформы (было введено земско-хозяйственное самоуправление в 34 из 89 губерний страны) и соответственно земской медицины.

Нужно отметить, что уровень оказания медицинской помощи в сельской местности оставался чрезвычайно низким. Фактически крестьяне были лишены доступа к квалифицированной медицинской помощи. Сельское население в течение многих столетий преимущественно лечилось у местных знахарей и народных лекарей. Больницы строились в губернских и уездных городах. Опасность

возникновения эпидемий и высокая смертность трудоспособного населения побуждали помещиков проявлять заботу о медико-санитарном обслуживании крестьян. Некоторые из них на свои собственные средства строили лечебницы и амбулатории.

Начало земской медицины – это, фактически, начало систематической организованной медицинской и лекарственной помощи сельскому населению. Вначале система земской медицины была разъездной: врач жил в уездном городе и в определенные дни выезжал в селения. Затем разъездная система сменилась стационарной: на центральном участке строилась лечебница на 15-20 коек с отделением для рожениц и амбулаторией. Врач ежедневно принимал пациентов на приеме и по вызову. Территориально-участковый принцип зародился именно в недрах земской медицины. Земскими врачами были введены новые принципы оказания медицинской помощи населению: бесплатность; общедоступность; связь профилактической и лечебной медицины; использование достижений науки; опора на самостоятельность населения через участковые санитарные советы и попечительства; оказание специализированной, неотложной и скорой медицинской помощи, ночные дежурства.

Проблемы земской медицины исторически описаны в произведениях М.А. Булгакова, А.П. Чехова. Писатели имели медицинское образование и работали земскими врачами. Отмечены такие недостатки, как: недостаточность материально-технической оснащенности сельских больниц, удаленность их от уездов, «фельдшеризм» (в уездах нередко практиковали «мужицкие» фельдшера низкой квалификации), стремление земских врачей поступить на работу в городские клиники, низкая оплата труда медицинского персонала и др.

Земская медицина являлась мощной формой организации медицинской и лекарственной помощи, не имевшая до этого аналогов в мировой практике. Большинство земских врачей по-праву можно считать врачами-подвижниками.

Помимо земской медицины, тогда же в XIX веке в Российской империи появились

первые зачатки «фабрично-заводской» медицины. Именно ее считают прообразом современной страховой медицины. Быстрое развитие производства на начальном этапе развития капитализма сопровождалось тяжелой эксплуатацией рабочих, что влекло за собой высокий уровень травматизма и гибели людей. Продолжительность рабочего дня составляла 12-15 часов. При этом заработная плата рабочих не покрывала их минимальных жизненных потребностей. Большинство рабочих жило в перенаселенных бараках без соблюдения элементарных санитарно-гигиенических норм. Все эти факторы негативно сказывались на здоровье и продолжительности жизни рабочих. Высокий уровень заболеваемости, производственного травматизма и смертности стали приобретать характер острой медико-социальной проблемы. Это не могло не привлечь внимания передовой русской общественности.

В 1887 г. страховое общество «Россия» инициировало создание акционерных обществ взаимного страхования рабочих от несчастных случаев. Возникли 2 формы страхования рабочих и служащих от болезней и несчастных случаев: 1) больничные кассы (формировались на добровольной основе за счет отчисления 3% от заработной платы, 50% расходов касс предполагалось покрывать за счет нанимателя); 2) страховые товарищества (создавались только за счет предпринимателей). Больничные кассы открывали и содержали амбулатории. В Минске первая амбулатория была организована в 1899 г. Членам больничных касс оказывалась ПМП (при экстренных ситуациях), амбулаторное и стационарное лечение, а также предусматривалось бесплатное обеспечение лекарственными средствами. Лечебные учреждения заключали договоры с земскими общественными управлениями и медицинскими учреждениями, частными больницами [5].

Формирование основ территориально-участкового обслуживания населения в 1920-е годы

В XX в. дальнейшее развитие страховой медицины в Российской империи было пре-

рвано из-за объективных причин: первая мировая война (1914-1918 гг.), Февральская и Октябрьская революция (1917) и др. С провозглашением РСФСР и началом коренной трансформации социально-экономических и политических отношений в стране было связано формирование новой единой государственной системы здравоохранения («модели Н.А. Семашко»). Медицинское страхование не вписывалось в данную систему, поскольку гарантом оказания квалифицированной медицинской помощи трудящимся выступало само государство. Земская медицина также была упразднена, хотя многие врачи выступали за ее сохранение и дальнейшее развитие [6, 7].

Небольшое отступление в отношении медицинского страхования было сделано в годы новой экономической политики (НЭП, 1921-1929 гг.). В условиях острейшего кризиса и дефицита необходимых ресурсов (финансовых, материальных) государство было вынуждено подключить дополнительные механизмы стабилизации ситуации в области охраны здоровья населения. Здравоохранение в регионах переводилось на местный бюджет. Медицинская помощь рабочим и служащим в городах начала оказываться фактически на принципах страховой медицины. В документах тех лет появилась новая категория пациентов – «застрахованные». Причем, в БССР в отличие от РСФСР существовали самостоятельные отделы рабочей медицины, которые руководили оказанием медицинской помощи «застрахованным» рабочим и служащим. По мере свертывания НЭП отделы рабочей медицины были ликвидированы.

Перед НКЗ РСФСР, НКЗ БССР, губернскими и уездными отделами здравоохранения в 1920-е гг. стояла непростая в условиях кризиса задача – обеспечить рабочих и служащих всеми видами медицинской помощи, которая должна быть «*бесплатной, общедоступной, квалифицированной и приспособленной к условиям труда и быта*». В 1922-1923 гг. амбулатории для обслуживания рабочего населения работали в Минске, Витебске, Гомеле, Бобруйске, Мозыре, Борисове, Слуцке.

В решении организационных вопросов участвовали представители предприятий и страховых касс. Большое внимание уделялось повышению качества медицинской помощи, ее приближения к застрахованным в сельской местности.

Фактически именно НЭП привела к возвращению элементов страховой медицины. Было введено обязательное медицинское страхование лиц, занятых наемным трудом – рабочих и служащих. Из средств социального страхования 4% отчислялось на рабочую медицину. Эти средства составляли фонд «Г». Он должен был расходоваться лишь на нужды «застрахованных». Участие фонда «Г» в общем бюджете НКЗ БССР в 1926 г. составляло примерно 44%. На 01.05.1927 г. в БССР было 116457 застрахованных, а концу 1926-1927 бюджетного года – около 160 000 застрахованных. Вопросы страховой медицины рассматривались в докладах народного комиссара здравоохранения БССР М.И. Барсукова и других руководителей здравоохранения. На VI Всебелорусском Съезде Профсоюзов (02.11.1927 г.) М.И. Барсуков сделал доклад «О лечебно-санитарном обслуживании застрахованных в БССР». В резолюции по докладу была отмечена необходимость обратить внимание на улучшение лекарственной помощи и еще большее ее приближение к «застрахованным». Указывалось на то, что застрахованные должны получать лекарственные средства не только из аптек специализированных лечебных учреждений, обслуживающих застрахованных, но и из хозрасчетных аптек [8].

Именно в 1920-е гг. сформировался территориально-участковый принцип в системе здравоохранения, который был узаконен в 1925 г. Фактически он стал продолжением опыта земских врачей, несмотря на неприятие земской медицины новой властью.

По мнению народного комиссара здравоохранения РСФСР Н.А. Семашко, участковый принцип дает возможность лечащему врачу лучше узнать свой участок, условия труда и быта своего населения, выявлять часто и длительно болеющих, знать своих пациентов, проводить не только лечебные, но и профилактические мероприятия [6, 7].

Отдельного внимания заслуживают также подходы Н.А. Семашко к диспансеризации. В 1920-е гг. она рассматривалась как важнейшая задача амбулаторно-поликлинических организаций здравоохранения. Согласно определению наркома здравоохранения, диспансер – это *лечебно-социальное учреждение, которое не только оказывает лечебную помощь больным, но и держит на учете санитарное состояние своего района ..., держит систематическую связь с организациями трудящихся (организационная работа диспансера), оказывает социальную помощь как приходящим, так и больным на дому, «вылавливает» больных (социальная задача диспансера) и ведет санитарное просвещение в районе своей деятельности* [6].

Первичная медицинская помощь в современном международном здравоохранении

Основные принципы организации здравоохранения и управленческие подходы, заложенные в 1920-е гг., получили дальнейшее развитие в последующие годы в советской системе здравоохранения [8]. Сейчас можно по-разному оценивать достоинства и недостатки данной системы. Но существуют объективные исторические свидетельства того, что советская система здравоохранения имела ряд положительных характеристик. Одной из них является достаточно высокий уровень оказания ПМП и степень ее доступности для населения. В 1978 г. на Международной конференции по первичной медико-санитарной помощи в Алма-Ате (СССР) принципы оказания ПМП в СССР были признаны лучшими в мире [9]. Прошло три десятилетия, но положения, сформулированные в 1978 г., по-прежнему актуальны и востребованы в международной практике. Именно тогда была сформулирована цель обеспечения приемлемого уровня здоровья для всех к 2000 году. Первичная медицинская помощь должна была стать основным инструментом решения этой задачи. При этом достижение лучшего здоровья должно сопровождаться обеспечением большей экономической и социальной продуктивности. Было указано на

«необходимость незамедлительных мер со стороны всех правительств, работников в сфере здравоохранения, развития всей мировой общественности в целях охраны и укрепления здоровья народов мира» [10]. В последующие годы каждые 5 лет ВОЗ проводила Международные конференции, посвященные принятию Алма-Атинской Декларации по ПМП и Декларации «Здоровье для всех в XXI веке» [11].

К сожалению, еще в 1994 г. на основе обзора изменений в развитии здравоохранения членами ВОЗ был сделан вывод о том, что цель, поставленная международным сообществом в 1978 г., не будет достигнута. Генеральный директор ВОЗ М. Чен в статье «Возвращение к Алма-Ата» (журнал «Lancet», 2008 г.) отметила, что в 1978 г. не могли предвидеть многие негативные явления и события, которые произошли в мире: нефтяной кризис, глобальный экономический кризис, изменение климата, распространение ВИЧ/СПИД, рост заболеваемости туберкулезом, малярией и др. По мнению М.Чен, названные события способствовали смещению акцента международной деятельности в области здравоохранения, сокращению финансовых расходов, необходимых для реализации названной выше цели [4].

Накануне 30-летнего юбилея Алма-Атинской конференции была проведена Международная конференция по вопросам здоровья в целях развития тысячелетия (Рио-де-Жанейро, Бразилия, 16 августа 2007 г.). На конференции состоялся доклад генерального директора ВОЗ М. Чен «Вклад первичной медико-санитарной помощи в достижение Целей тысячелетия в области развития». В нем она подчеркнула, что Цели развития тысячелетия (ЦРТ) – это *«самое грандиозное обязательство, взятое когда-либо международным сообществом»*. Их достижение должно кардинально изменить *«жизнь и перспективы обнищавших групп населения за всю историю человечества»* [4].

Заметим, что ЦРТ в 2001 г. были приняты Организацией Объединенных Наций (ООН). Это восемь международных целей развития, которые 193 государства-члена

ООН и 23 международные организации договорились достичь к 2015 году. Цели включают в себя решение актуальных проблем общественного здоровья и здравоохранения: снижение детской смертности, борьбу с эпидемическими заболеваниями (ВИЧ/СПИД и др.), расширение всемирного сотрудничества с целью развития тысячелетия [4].

В 2008 г. (юбилейный год Алма-Атинской конференции) ежегодный доклад генерального директора ВОЗ о состоянии здравоохранения в мире вышел под названием «Первичная медико-санитарная помощь: сегодня актуальнее, чем когда-либо». В докладе отмечено, что концепция ПМП – это комплекс ценностей, принципов и подходов с целью улучшение состояния здоровья наиболее нуждающихся групп населения. Именно ПМП дает возможность обеспечения большей справедливости в отношении доступа к медико-санитарной помощи и повышения эффективности использования ресурсов, а также предполагает целостный взгляд на вопросы охраны здоровья, выходящий далеко за рамки узкой медицинской модели. Многие коренные причины ухудшения здоровья и заболеваний не поддаются контролю со стороны сектора здравоохранения. Для борьбы с ними необходим широкий подход с участием всего общества. Комплексный подход может обеспечить решение нескольких задач: улучшение здоровья, снижение заболеваемости, обеспечение большей справедливости; значительное повышение эффективности работы систем здравоохранения.

В докладе определены основные современные проблемы оказания ПМП: недоступность квалифицированной медицинской помощи миллионам человек, прежде всего, из-за высокой стоимости; чрезмерный уровень специализации медицинской помощи в богатых странах, а также зависящие от донорского финансирования программы, ориентированные за борьбу лишь с отдельными болезнями, в бедных странах; системы здравоохранения не обеспечивают соблюдения принципа справедливости, раздроблены, неэффективны и менее результативны, чем это возможно; ПМП была неправильно ин-

терпретирована как низкокачественная помощь для бедных людей, ориентированная исключительно на оказание помощи на первом уровне; неприятие ПММ (некоторые считали ее утопией, другие усматривали в ней угрозу для медицинских учреждений) [4].

В соответствии с позицией ВОЗ, в XXI столетии проблема ПМП более актуальна, чем когда-либо [4]. Исследования деятельности врачей первичного звена здравоохранения и поиск путей повышения эффективности их работы важны для государства в целом [2, 12]. В настоящее время этому вопросу уделяется немалое внимание в медицинской науке и практике [13, 14].

В современных условиях ВОЗ предлагает странам принимать решения, касающиеся систем здравоохранения и их развития, на основе 4-х широких и взаимосвязанных стратегических направлений деятельности, которые представляют собой основные принципы ПМП: 1) всеобщий охват; 2) политика охраны здоровья населения; 3) вопросы руководства; 4) прогресс возможен во всех странах. ВОЗ определено также 5 основных элементов политики в области здравоохранения, которые должны способствовать улучшению здоровья населения каждой страны: 1) уменьшение изоляции и социальных неравенств в здравоохранении; 2) организация служб здравоохранения, ориентированных на потребности и ожидания людей; 3) интеграция аспектов здоровья во все сектора; 4) проведение политического диалога в соответствии с моделями сотрудничества; 5) расширение участия заинтересованных сторон [4]. Несомненно, ПМП является тем связующим звеном здравоохранения, который в первую очередь должен способствовать обозначенным направлениям.

Опыт внедрения врача общей практики в Республике Беларусь

В Республике Беларусь, согласно статье 16 Закона «О здравоохранении», ПМП является основным видом оказания МП при наличии у пациента наиболее распространенных заболеваний, в том числе травм, отравлений и других неотложных состояний,

включающий также проведения иных мероприятий, направленных на улучшение качества жизни пациента [3]. В нашей стране, как и в ряде других стран, используют поликлиническую модель ПМП. Ключевой фигурой этой модели является врач-терапевт участковый. Около 80% граждан Беларуси начинает и заканчивает лечение в условиях амбулаторно-поликлинических учреждений [15].

Развитие отечественного здравоохранения базируется как на собственном историческом опыте, так и на рациональных и эффективных подходах, апробированных международным здравоохранением. В нашей стране происходит постепенное внедрение общей врачебной практики. В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 98 от 25.05.1992 г. «О подготовке к использованию в республике врачей общей практики» утверждена новая специальность «общая врачебная практика» и должность «врач общей практики». Взят также курс на внедрение института врача общей практики в сельском здравоохранении [2].

Отечественный опыт организации работы по принципу ВОП в 1995–1996 гг. апробирован (первоначально в виде эксперимента) на базе амбулатории общей практики в г. Гродно и Крупичкой сельской врачебной амбулатории Минского района. В 1998 г. апробация продолжилась на территории Витебской области, где были организованы три первые амбулатории общей практики – Вороничская (Полоцкий район), Белицкая (Сенненский район) и Мнюцкая (Глубокский район) [16, 17]. Анализ полученного опыта позволил заключить, что внедрение общей врачебной практики может стать основой для структурных преобразований в системе ПМП и здравоохранения в целом.

В соответствии с Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 30 мая 2003 г. № 724 «О мерах по внедрению системы государственных социальных стандартов по обслуживанию населения республики» (с изменениями и дополнениями на № 811 от 20 июня 2007 г.), устанавливается одна должность ВОП на 1200 чел. всего населе-

ния (взрослые и дети), одна должность ВТУ устанавливается на 1700 чел. взрослого населения [2].

В нашей стране развитие общей врачебной практики в системе ПМП осуществляется с учетом рекомендаций ВОЗ [1, 4]. Определенную роль в развитии общей врачебной практики Минской и Витебской областей сыграла реализация белорусско-нидерландского проекта «Усовершенствование первичной медико-санитарной помощи Беларуси» МАТРА-1 (1998–2001 гг.), который осуществлялся в Минской области, и МАТРА-2 (2003–2005 гг.) – в Витебской области [16, 17, 18]. Подобные проекты по программе МАТРА проводились в странах Центральной и Восточной Европы, а также в рамках проекта «Оценка модели организации ПМП в Республике Беларусь» [19]. В 2009 г. более 47% (390) сельских амбулаторий в Республике Беларусь работали по принципу общей врачебной практики. Всего в Республике Беларусь работает 525 ВОП (390 – в сельской местности) [20].

**Общая врачебная практика
и семейная медицина:
международный опыт развития**

Условия внедрения общей врачебной (семейной) практики в систему здравоохранения Республики Беларусь существенно отличаются от имеющегося мирового опыта [2, 4]. В таких странах, как Великобритания, Франция, Германия, США и др. в 1960-е гг. была отмечена опасность бурной специализации [21, 22, 23, 24, 25]. Так как 80% населения пользуются услугами ПМП, то за рубежом был начат процесс реформирования здравоохранения, направленный на развитие первичного звена. В 1984 г. ЕРБ ВОЗ подтвердило приоритетность ПМП, необходимость ее укрепления, утвердив 38 задач по достижению здоровья для всех в качестве основы государственной политики по охране здоровья [4].

Сегодня опыт Российской Федерации и зарубежных стран демонстрирует экономическую целесообразность и высокую эффективность института врача общей практики.

За рубежом общая врачебная практика признана не только клинической медицинской специальностью, но и самостоятельной академической, научной дисциплиной. В 1947 г. была образована Американская академия общей практики (American Academy of General Practice (AAGP); официальный сайт <http://www.aagp.org>). В настоящее время в США функционирует также Американская академия семейных врачей (American Academy of Family Physicians (AAFP); официальный сайт <http://www.aafp.org>). В начале 1960-х годов начался процесс формирования Американского комитета общей практики, который был завершен в 1969 г. По специальности «общая врачебная практика» с 1970 г. введены ежегодные экзамены, а с 1976 г. – переэкзаменовка для получения сертификатов [24].

В Великобритании к службе общей врачебной практики относится амбулаторное обслуживание, включая стоматологическую, офтальмологическую и физиотерапевтическую помощь. Структурно общая врачебная практика представлена тремя организациями: Ассоциацией врачей общей практики, Колледжем врачей общей практики и Общим медицинским советом. Врач общей практики – ведущая фигура в системе *национального* здравоохранения Великобритании. Численность населения, обслуживаемого одним ВОП, 1200-1250 человек. Около 80% ВОП объединены в небольшие производственные группы, что позволяет на льготных условиях арендовать помещения, приобретать оборудование и специализироваться на обслуживании отдельных контингентов пациентов, например пожилых людей, детей [23].

Постепенно происходит признание и закрепление принципов деятельности ВОП в международной практике. В 1972 г. была основана Всемирная организация семейных врачей (World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians (Wonca), или World Organization of Family Doctors; официальный сайт: <http://www.globalfamilydoctor.com>). Она является присоединенной организацией Всемирной Организации здравоохранения [4, 26]. В 1995 г. Европейским Региональ-

ным Бюро (ЕРБ) ВОЗ в Копенгагене (Дания) была принята «Хартия по общей практике/ семейной медицине в странах Европы» [27].

В 1998 г. ЕРБ ВОЗ издано «Руководство по профессиональным и административным аспектам развития общей практики/ семейной медицины в странах Европы» [4]. В 2002 г. Европейское отделение WONCA разработало и опубликовало в согласованном Заявлении «The European Definition of General Practice / Family Medicine» («Определение общей врачебной практики / семейной медицины»). В этом документе изложен новый взгляд на эту специальность. «Общая врачебная практика/семейная медицина» была уравнена с другими специальностями. В мае 2010 года Всемирный Совет WONCA единогласно одобрил учреждение «Всемирного Дня семейного врача», который отмечается 19 мая [28].

В России идею «общей врачебной практики» начали внедрять в систему здравоохранения с 1980-х гг., ссылаясь при этом на организованную и эффективно работающую в стране ещё до 1917 г. систему земской медицины [22]. Была основана Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации (официальный сайт <http://familymedicine.ru>).

Белорусская Ассоциация Врачей Общей Практики (БАВОП, официальный сайт <http://bavor.iatr.by>) ведет свое летоисчисление с 2001 г. В ее цели входит содействие развитию общей врачебной практики и семейной медицины в Республике Беларусь; защита интересов и выражение мнения ВОП в вопросах, непосредственно затрагивающих их профессиональную деятельность; участие в реформировании ПМП по принципам семейной медицины совместно с Министерством здравоохранения; участие в разработке и рецензировании профессиональных стандартов для ВОП; организационно-методическая помощь в проведении научных исследований и публикаций ВОП; улучшение навыков консультирования ВОП, содействие более эффективному обмену информацией между врачом и пациентом. В 2004 г. БАВОП была принята в состав WONCA [29].

В настоящее время в мире существует несколько моделей организации работы ВОП: семейный врач работает в индивидуальном порядке; групповая врачебная практика (врачебная амбулатория), которая обслуживает 10 тыс. жителей; центры здоровья, представляющие объединения нескольких групповых врачебных практик, рассчитанные на 30-40 тыс. человек; ВОП работает в поликлинике [15, 30, 31].

В.Ф. Быстровский (2007) предложил выделить *три модели* общей врачебной практики (первая, вторая и третья) и считать развитой (основной) третью модель, а первую и вторую переходными моделями: 1) модель 1: *Начальная ступень общей врачебной практики*. Врач, работающий в соответствии с данной моделью, имеет право оказывать ПМП взрослым и детям на базе кабинета, отделения, центра или клиники общей врачебной практики; 2) модель 2: *Продвинутая общая врачебная практика*. Врач имеет право оказывать ПМП взрослым и детям не в полном объеме на базе кабинета, отделения, центра или клиники общей врачебной практики; 3) модель 3: *Развитая общая врачебная практика*. Врач имеет право оказывать ПМП взрослым и детям в полном объеме в соответствии с государственным образовательным стандартом общей врачебной практики на базе кабинета, отделения, центра или клиники общей врачебной практики. При этом автор предлагает считать основной третью модель, а первую и вторую относит к переходным моделям [31].

**Организационно-управленческие
принципы реализации общей врачебной
практики в Республике Беларусь
в современных условиях**

В Республике Беларусь квалификационная характеристика ВОП регламентирована Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 8 июня 2009 г. № 61 «Об утверждении номенклатуры должностей служащих с высшим и средним медицинским и фармацевтическим образованием», которое устанавливает профессиональное назначение, основные положения и ус-

ловия деятельности специалиста – врача общей практики, квалификационные требования к врачу общей практики, требования к аттестации врача общей практики, ответственность медицинских университетов, медицинской академии последипломного образования и органов здравоохранения за качество подготовки и использование врачей общей практики [2]. Квалификационная характеристика обеспечивает повсеместно единоеобразие, упорядочение (унификацию) требований к подготовке и работе врача общей практики. Установлены квалификационные требования: к врачу общей практики – 1-81 02 78, наименование специализации «общая врачебная практика» и квалификации «врач общей практики»; к врачу-терапевту участковому – 1-81 02 55, наименование специализации «терапия» и квалификации «врач-терапевт участковый», согласно Общегосударственному классификатору Республики Беларусь ОКРБ-011-2009 [32].

Вопросы организации оказания ПМП населению учитываются при разработке практически всех государственных программ в области охраны здоровья. Наиболее значимый вклад в развитие общей врачебной практики и территориально-участкового принципа внесли основные положения, изложенные в следующих программах: Государственная программа возрождения и развития села на 2005-2010 годы; Государственная программа реализации в 2006-2007 годах основных направлений совершенствования деятельности организаций здравоохранения, определенных Концепцией развития здравоохранения Республики Беларусь на 2003-2007 годы; Программа развития здравоохранения Республики Беларусь на 2006-2010 годы; Национальная программа демографической безопасности Республики Беларусь на 2007-2010 годы; Государственная программа «Туберкулез» на 2005-2009 годы; Президентская программа «Дети Беларуси» на 2006-2010 годы; Республиканская комплексная программа социальной поддержки пожилых людей, ветеранов и лиц, пострадавших от последствий войн на 2006-2010 годы; Комплексная програм-

ма по совершенствованию системы социальной работы с одинокими гражданами пожилого возраста до 2010 года [2].

В направлениях стратегического развития здравоохранения Республики Беларусь на 2011–2015 гг. показана приоритетность ПМП: увеличение доли финансовых вложений до 45% от общего объема финансирования здравоохранения; повышение качества и эффективности МП, предоставляемой первичным звеном здравоохранения, путем улучшения инфраструктуры; разработка эффективных медицинских технологий и внедрение системы экономического стимулирования за достижение наилучших показателей в обеспечении населения медицинской помощью [33, 34].

Заключение

1. Исторический приоритет территориально-участкового принципа обслуживания населения принадлежит российской медицине. Он был впервые реализован в земской медицине и фабрично-заводской медицине, а затем преломлен в «модели Н.А. Семашко».

2. Международное признание достижений развития ПМП является важным достижением отечественного здравоохранения.

3. В XX в. произошло становление новой модели оказания ПМП посредством деятельности врачей общей практики и развития семейной медицины.

4. В условиях инновационного развития здравоохранения на основе собственного и международного опыта происходит постепенное становление института врача общей практики в участковом звене системы здравоохранения Республики Беларусь, что, несомненно, будет способствовать качественному, своевременному оказанию первичной медицинской помощи.

Литература

1. Послание Президента Республики Беларусь Александра Лукашенко белорусскому народу и Национальному собранию, 21.04.2010 // Официальный Интернет-портал Президента Республики Беларусь [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://>

- www.president.gov.by/press86247.html#doc.
2. Официальный Интернет-портал Министерства здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.minzdrav.by.
 3. О здравоохранении: Закон Республики Беларусь 18 июня 1993 года № 2435-ХІІ (с изменениями и дополнениями на 04.01 2010 г. // Нац. реестр правовых актов Республики Беларусь. – 2010. – № 17. – С. 37–52.
 4. The Official Web Site of the World Health Organization [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.who.int/en>.
 5. 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.
 6. Семашко, Н.А. Избранные произведения / Н.А. Семашко. – М.: Медицина, 1967. – 380 с.
 7. Охрана здоровья населения в эпоху диктатуры пролетариата. Пять лет советской медицины, 1918–1923 гг. – М., 1923.
 8. Петрище, Т.Л. Исторические предпосылки формирования системы лекарственного обеспечения населения в период новой экономической политики (1921–1929 гг.) / Т.Л. Петрище // Вестник фармации. – 2011, № 2 (52). – С. 74–88.
 9. Первичная медико-санитарная помощь : отчет о междунар. конф. по первичной медико-санитар. помощи, Алма-Ата, СССР, 6–12 сент., 1978 г. – Женева : ВОЗ, 1978. – 106 с.
 10. Алма-Атинская декларация (Принята Международной конференцией по первичной медико-санитарной помощи, Алма-Ата, 12 сентября 1978 года) // Европейское Региональное Бюро Всемирной Организации Здравоохранения [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/113875/E93944R.pdf. – Дата доступа: 22.02.2012.
 11. Венедиктов, Д.Д. К 30-летию Алма-Атинской Конференции по первичной медико-санитарной помощи и принятия Декларации «Здоровье для всех» / Д.Д. Венедиктов // Здравоохран.: журн. для руководителей и глав. бухгалтера. – 2009. – № 2. – С. 75–84.
 12. Жарко, В.И. Первичная медико-санитарная помощь в Беларуси: проблемы и меры по ее совершенствованию. / В.И. Жарко и [др.] // Актуальные вопросы общеврачебной практики. Укрепление здоровья – стратегическая задача врача общей практики: Материалы Респ. научно-практ. конф. – Минск: БелМАПО, 2007. – С. 6–17.
 13. Артёмёно, Н.А. Приоритеты и параметры, определяющие эффективность медицинских технологий у врачей общей практики и врачей-терапевтов участковых / Н.А. Артёмёно // Вестник ВГМУ. – 2009. – № 3. – С. 173–178.
 14. Глушанко, В.С. Экономическая оценка эффективности деятельности врачей общей практики и врачей-терапевтов участковых / В.С. Глушанко, Н.А. Артёмёно // Экономика здравоохранения. – 2010. – № 12. – С. 21–24.
 15. Шешко, В.Ф. Организация работы врача сельского врачебного участка на основе общеврачебной практики : учеб.-метод. пособие / В.Ф. Шешко, П.Н. Михалевич ; Белорус. мед. акад. последипл. образования. – Минск : БелМАПО, 2010. – 51 с.
 16. Совершенствование подготовки врачей общей практики с использованием международного опыта / В.П. Подпалов [и др.] // Актуальные вопросы общеврачебной практики: Укрепление здоровья – стратегическая задача врача общей практики: материалы респ. науч.-практ. конф. – Минск: БелМАПО, 2007. – С. 182–186.
 17. Спиридонов, В.Е. Опыт работы амбулаторий врачебной общей практики Витебской области / В.Е. Спиридонов, Л.К. Балтрук, В.И. Заяц // Актуальные вопросы общеврачебной практики: материалы Междунар. науч.-практ. конф. – Минск, 2005. – С. 117–118.
 18. Совершенствование подготовки врачей общей практики в рамках международного проекта матра-2 / В.П. Подпалов [и др.] // Вопр. организации и информатизации здравоохранения. – 2006. – № 1. – С. 385–387.
 19. Оценка модели организации первичной медико-санитарной помощи в Белоруссии на основе результатов анкетирования в рамках исследованного проекта в Минской и Витебской области «ПМСП в Европейском регионе ВОЗ». – Копенгаген, 2010 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.euro.who.int/pubrequest>.
 20. Здравоохранение в сельской местности Республики Беларусь за 2008 год: офиц. стат. сб. – Минск : ГУРНМБ, 2009. – 51 с.
 21. Вартамян, Ф.Е. Особенности развития общей практики (семейной медицины) в Европе / Ф.Е. Вартамян, С.В. Рожецкая // Здравоохранение : журн. для руководителя и глав. бухгалтера. – 2003. – № 12. – С. 61–67.
 22. Щепин, О.П. Опыт развития первичной медицинской помощи в Российской Федерации и за рубежом / О.П. Щепин, В.К. Овчаров // Здравоохранение Рос. Федерации. – 2001. – № 5. – С. 3–5.
 23. Национальная система здравоохранения Великобритании / В.А. Алексеев [и др.] // Здравоохран.: журнал для руководителя и глав. бухгалтера – 2010. – № 4. – С. 73–81.
 24. Социально-экономические проблемы здравоохранения США (70–80 годы : обзор // Социальные проблемы здравоохранения в странах Запада. – М., 1994. – С. 13–74.
 25. Особенности подготовки врачей общей практики в европейских странах // Проффессиональное сообщество медицинских руководителей [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.zdrav.ru/library/publications/detail.php?ID=14395>.
 26. World Organization of Family Doctors // Wikipedia [Electronic resource]. – Mode of access : <http://>

- en.wikipedia.org/wiki/World_Organization_of_Family_Doctors.
27. Хартия по общей практике / семейной медицине в странах Европы: рабочий проект ВОЗ ЕРБ. Копенгаген, 1995.- 17 с.
28. The European Defenition of General Practice. Family Medicine. – WONCA Europe, 2002. – 48 p.
29. Белорусская Ассоциация Врачей Общей Практики [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://bavor.iatp.by>.
30. Развитие службы врачей общей практики на основе фондодержания и критерии эффективности деятельности ОВП / Е.И. Черниенко [и др.] // Экономика здравоохран. – 2009. – № 3. – С. 14–25.
31. Быстровский, В.Ф. Модели общей врачебной практики в период реформирования первичной медицинской помощи // Главврач. – 2007. – № 9. – С. 52–57.
32. О введении Общегосударственного классификатора Республики Беларусь ОКРБ 011-2009 "Специальности и квалификации": приказ Министерства образования Республики Беларусь от 28.08. 2009 г. № 917. – Минск, 2009. – 1 с.
33. Направления стратегического развития здравоохранения Республики Беларусь на 2011–2015 гг.: приказ Министерства здравоохранения Респ. Беларусь: № 1730, утвержденный 14.10.2010 г. – Минск, 2010. – 36 с.
34. Национальная стратегия устойчивого социально-экономического развития Республики Беларусь на период до 2020 г.: утв. постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 27 июня .2003 г., № 863. / Нац. комис. по устойчивому развитию Республики Беларусь; редколл.: Я.М. Александрович [и др.]. – Минск : Юнипак, 2004. – 202 с.

Поступила 11.05.2012 г.

Принята в печать 04.06.2012 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. 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 24x40 см, однако полезно помнить, что для простых графиков конечный горизонтальный размер составляет 6-8 см. К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций. Копии рисунков и фотографий для второго и третьего экземпляров статьи должны содержать все необходимые буквенные и цифровые надписи. Подписи к рисункам печатаются через два интервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками.

Каждая таблица должна быть отпечатана на отдельном листе бумаги через два интервала, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Место, где в тексте должна быть помещена таблица, отмечается квадратом на левом поле, в котором ставится номер таблицы. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений.

В разделе «Заключение» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием достижения поставленной цели и их новизна, 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 04.06.2012 г. Формат 1/8.

Бумага типографская №2. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 23,48

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.