

ISSN 1607-9906

ВЕСТНИК

ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Том 11

№ 3

2012



*Ежеквартальный рецензируемый
научно-практический журнал*

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского
университета

Том 11

№3

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

Секретариат:

И.А. Бебешко, Л.М. Родкина

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

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

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

ISSN 1607-9906

© Витебский государственный медицинский университет, 2012

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обзор

Литвяков М.А., Литвяков А.М., Шмаков А.П.
Клинико-патогенетические особенности формирования атеросклеротических поражений сосудистого русла у взрослых и детей при инфекционных заболеваниях в терапевтической и хирургической клиниках

Беляева Л.Е.

Способно ли регулярное потребление «функциональной пищи» замедлить скорость атерогенеза?

Физиология**Городецкая И. В.**

Роль йодсодержащих тиреоидных гормонов в формировании ответной реакции организма при хроническом стрессовом воздействии

Колбасова Е.А.

Роль сосудодвигательной и NO - продуцирующей функции эндотелия в развитии климактерических нарушений у женщин в постменопаузе

Гусакова Е.А., Городецкая И. В.

Влияние йодсодержащих гормонов щитовидной железы на систему протеолиза

Внутренние болезни**Волкова М.В.**

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

Кундер Е.В.

Остеопороз при анкилозирующем спондилите: существует ли проблема?

Пальгуйева А.Ю., Подолинская Н.А.

Состояние магистральных артерий у пациентов с ревматоидным артритом

Хирургия**Федянин С.Д., Окулич В.К., Конопелько Е.А., Коваленко А.А., Криштопов Л.Е., Сачек М.Г., Соколовский В.О.**

Сравнительный анализ этиологической структуры и чувствительности к антибиотикам основных возбудителей хирургических инфекций в стационарах города Витебска

Review

5 Litvyakov M.A., Litvyakov A.M., Shmakov A.P.
Clinicopathogenetic peculiarities of the development of vascular bed atherosclerotic lesions in adults and children in infectious diseases at the therapeutic and surgical clinics

15 Belyaeva L.E.

Can regular consumption of «functional food» slow down atherogenesis rate?

Physiology

28 Gorodetskaya I.V.

The role of iodine-containing thyroid hormones in the formation of organism's response reaction under the influence of chronic stress

36 Kolbasova E.A.

The role of vasomotor and NO - producing endothelial function in the development of climacteric disturbances in postmenopausal women

42 Gusakova E.A., Gorodetskaya I.V.

The effect of iodine-containing thyroid hormones on the system of proteolysis

Internal medicine

52 Volkova M.V.

Undifferentiated arthritis: the possibilities to prognosticate the outcomes on the basis of the evaluation of serum deoxyribonuclease and hyaluronidase activity

61 Kunder E.V.

Osteoporosis in ankylosing spondylitis: does the problem exist?

69 Palguyeva A.Y., Podolinskaya N.A.

The condition of arteries in patients with rheumatoid arthritis

Surgery

73 Fedyanin S.D., Okulich V.K., Konopelko E.A., Kovalenko A.A., Krishtopov L.E., Sachek M.G., Sokolovsky V.O.

The comparative analysis of the etiological structure and sensitivity to antibiotics of the main causative agents of surgical infections at the in-patient departments of the town of Vitebsk

Неврология и нейрохирургия

Забродец Г.В., Куликов А.А., Пересада О.А., Барсуков А.Н.
Дисфункция тазовых органов у женщин – нейрофизиологические аспекты

Болезни уха, горла и носа

Семенов С.А., Куницкий В.С.
Алгоритмы диагностики и лечения переломов костей носа

Стоматология

Колчанова Н.Э., Сахарук Н.А., Тихоновская И.В.
Оценка стоматологического статуса и наличия очагов одонтогенной инфекции у пациентов с дерматологической патологией (псориаз, экзема, склеродермия)

Фармация

Бычковская Т.В., Хишова О.М.
Изучение реологических свойств геля кальция глюконата 2,5%

Яремчук А.А., Хишова О.М., Половко Н.П.
Изучение противовоспалительной и репаративной активности мази Комбисепт

Педагогика и психология высшей школы

Коневалова Н.Ю., Городецкая И.В., Загнойко Э.А., Герасименко Ю.Э.
Рейтинговая система оценки знаний глазами студентов

Кирпиченко Л.Н., Скребло Е.И., Головки Е.С., Тихон Т.В.
Предметная олимпиада по клинической лабораторной диагностике как способ формирования у студентов профессионально-мотивированного мышления

История ВГМУ

Василенко Н.И., Небылицин Ю.С., Василенко С.Г.
Научная сессия ВГМИ 1941 года

Правила для авторов

Neurology and neurosurgery

80 Zabrodets G.V., Kulikov A.A., Peresada O.A., Barsukov A.N.
Dysfunction of pelvis organs in women – neurophysiologic aspects

Ear, nose and throat diseases

89 Semenov S.A., Kunitsky V.S.
Algorithms of diagnosis and treatment of nasal bones fractures

Dentistry

100 Kolchanova N.E., Sakharuk N.A., Tikhonovskaya I.V.
The evaluation of the stomatological status and the presence of odontogenic infection foci in patients with dermatological pathology (psoriasis, eczema, sclerodermia)

Pharmacy

105 Bychkovskaya T.V., Khishova O.M.
The study of rheological properties of 2,5% calcium gluconate gel

111 Yaremchuk A.A., Khishova O.M., Polovko N.P.
The study of anti-inflammatory and reparative activity of Combisept ointment

Pedagogics and psychology of higher school

116 Konevalova N.Y., Gorodetskaya I.V., Zagnoyko E.A., Gerasimenko Y.E.
Rating system for assessment of knowledge as the students see it

125 Kirpichenok L.N., Skreblo E.I., Golovko E.S., Tikhon T.V.
Subject contest on clinical laboratory diagnostics as a means of forming students` professionally motivated thinking

History of VSMU

133 Vasilenko N.I., Nebylitsin Y.S., Vasilenko S.G.
Scientific session of VSMI held in 1941

140 Instructions for authors

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ СОСУДИСТОГО РУСЛА У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ КЛИНИКАХ

ЛИТВЯКОВ М.А.*, ЛИТВЯКОВ А.М.***, ШМАКОВ А.П.***

*УЗ «Витебская областная детская клиническая больница»,**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,

*кафедра госпитальной терапии,***

*кафедра госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии****

Резюме. В обзоре представлена современная информация о влиянии воспаления при острых и хронических бактериальных и вирусных инфекциях на структурно-функциональные изменения сосудов и формирование проатероматозного статуса у взрослых и детей в терапевтической и хирургической клиниках. Обсуждаются современные представления об этиологии, патогенезе и диагностике осложнений атерогенных процессов, инициатором которых является инфекционный фактор. Библиографический справочник включает в себя 106 источников, изданных в основном за последние 15 лет.

Ключевые слова: атерогенез, перитониты, хламидийная инфекция, толщина комплекса интима-медиа, эндотелий-зависимое расслабление, дети.

Abstract. This paper reviews current information on the impact of inflammation in acute and chronic bacterial and viral infections on the structural and functional changes of blood vessels and the formation of proatheromatous status in children and adults at the therapeutic and surgical clinics. We discuss the current understanding of the etiology, pathogenesis and diagnosis of atherogenic processes complications initiated by an infectious factor. The bibliographic reference-book includes 106 sources issued mainly during the last 15 years.

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной ограничения продолжительности жизни в экономически благополучных странах [1]. При наличии предрасполагающих обстоятельств атерогенные изменения сосудистого русла возникают уже в самый ранний, неонатальный период жизни человека. У новорожденных на аутопсии часто выявляются стенозирующие поражения коронарных артерий, морфологи-

чески идентичные атеросклеротическим поражениям и топографически соответствующие обычной локализации коронарных стенозов у взрослых больных ИБС [2]. Заболевание начинается клинически абсолютно латентно и практически у всех детей после трехлетнего возраста появляются депозиты липидов в интима артерий в виде жирных полос, количество и величина которых нарастает к восьми годам жизни, а в юношеском возрасте в коронарных артериях уже встречаются типичные для ИБС атеросклеротические бляшки [3].

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 22-4-37. Моб. тел.: +375 (29) 391-89-19 – Литвяков М.А.

В настоящее время разработан ряд эффективных неинвазивных методов диагностики наиболее ранних системных и фокальных атерогенных изменений сосудов, доступных в педиатрической практике. В первую очередь это основанное на ультразвуковой визуализации объективизация фокальных поражений артерий – атеросклеротических бляшек, оценка эндотелийзависимого расслабления (ЭЗР) плечевых артерий, определение толщины интимамедиального (ТИМ) слоя сонных артерий и/или брюшной аорты [4]. Комплексное использование инструментальных, биохимических и иммунологических методов позволило установить ряд закономерностей в развитии атеросклероза, в том числе и в детском возрасте.

Ранние, еще в младенческом возрасте, системные атероматозные изменения, в том числе и коронарных сосудов, оказались тесно связанными с семейной предрасположенностью к атеросклерозу и ИБС [7]. У детей в возрасте до 15 лет, в родительском анамнезе которых имелись сведения о ранних инфарктах миокарда, отмечается увеличение толщины интима-медиа (ТИМ) крупных артерий эластического типа независимо от присутствия патологических изменений липидного обмена, уровня аполипотеинов [5]. Вместе с тем, как и у взрослой популяции, проатерогенные изменения сосудистой стенки у детей ассоциируются с увеличенным артериальным давлением [7], сниженным уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), повышенным уровнем содержания триглицеридов (ТГ), инсулина, увеличением индекса инсулинрезистентности [8]. Тучные дети, по сравнению с детьми, имеющими нормальный вес, имеют увеличенную ТИМ сонных артерий [9]. Уменьшение массы тела вместе с нормализацией АД, уровня триглицеридов, инсулина, индекса инсулинрезистентности, с увеличением содержания холестерина ЛПВП приводит также и к уменьшению ТИМ артерий [10]. Как и у взрослых, табакокурение у детей ведет к выраженным проатерогенным изменениям функции эндотелия, снижению эластичности артериальной стенки [11].

Целью работы явилась оценка клинико-патогенетических особенностей формирова-

ния атеросклеротических поражений сосудистого русла у взрослых и детей при инфекционных заболеваниях в терапевтической и хирургических клиниках на современном этапе.

Ранний атеросклероз при острых инфекциях

Инициировать возникновение раннего атеросклероза у детей, в том числе и младенческого возраста, способны воспалительные процессы, вызываемые инфекционными заболеваниями [2]. При детских инфекциях в первую очередь существенно подавляется системная эндотелий-зависимая артериальная вазодилатация, что считается одним из наиболее ранних доклинических признаков развития атероматозных изменений [16]. Независимо от типа возбудителя, острые легочные, кишечные, мочеполовые инфекции у детей сопровождаются типичными для прогрессирующего атеросклероза биохимическими и иммунологическими нарушениями - подъемом уровня антител к окисленному ЛПНП (oxLDL), снижением уровня ЛПВП, увеличением ТИМ сонных артерий. Своевременное применение эффективных антибиотиков способствует меньшему увеличению ТИМ сонных артерий [17]. Высокий уровень такого проатерогенного статуса сохраняется не менее 3 месяцев после угасания инфекционного процесса. Острые вирусные респираторные инфекции усугубляют проатерогенные сосудистые нарушения, возникающее у детей больных сахарным диабетом I типа [19]. Весьма глубокие, но обратимые проатероматозные сдвиги в виде ухудшения ЭЗР артерий способны вызвать прививки вакцин против инфекционных заболеваний [20].

Кроме системных сосудистых сдвигов, проявляющихся такими изменениями, как снижение эндотелий-зависимой релаксации, увеличением ТИМ и ригидности стенки артерий, важное клиническое значение имеют фокальные поражения артерий – атеросклеротические бляшки, способные вызывать окклюзию артерий с последующим ишемическим повреждением жизненно важных органов. В формировании атеросклеротических бляшек важнейшее значение имеет инфекционный фактор. Имен-

но в бляшках, а не в прилежащих к ним тканях выявляются жизнеспособные возбудители, имеющие значение в патогенезе атеросклероза [37]. Фокальная артериопатия относится к наиболее типичным вариантам поражения артериального русла, ассоциированным с недавно перенесенными острыми респираторными заболеваниями у детей [18]. Иницируемое инфекцией фокальные поражения цервикальных или церебральных кровеносных сосудов способны вызывать у детей инсульты с тяжелыми мозговыми расстройствами [23]. Было замечено, что существенным предиктором возникновения фокальных артериопатий, способных вызывать артериальный ишемический инсульт, являются недавно перенесенные острые респираторные инфекции, тогда как сепсис менее вероятный фактор развития мозговых сосудистых катастроф [18]. Описаны случаи фокальной артериопатии у детей с инфекциями, вызванными вирусом ветряной оспы [24, 25], вирусом простого герпеса тип-1, вирусом Эпштейн-Барра и энтеровирусами [31]. Без специфического вирусологического тестирования вирус ветряной оспы может явиться незамеченной причиной возникновения патологии у детей [34]. У взрослых титры антител к вирусу простого герпеса коррелируют с вероятностью возникновения инсульта, острого коронарного синдрома, но не со степенью выраженности коронарного стеноза [38].

Хорошо изучено влияние дисметаболических процессов перенесенного гнойного перитонита на состояние эндотелия у 65 пациентов в возрасте от 27 до 55 лет. У 42-х (66%) были обнаружены атеросклеротические бляшки различных артерий, при этом только у 10 из них (23%) это были изолированные поражения артерий, и лишь у 8 субъектов (12%) показатель ТИМ был в пределах возрастной нормы. При исследовании эндотелийзависимого расслабления плечевой артерии было установлено снижение показателей в среднем на 32% ($p < 0,05$) по сравнению с нормальными значениями. Данные проатерогенные изменения были подтверждены и лабораторными маркерами. Результаты исследования уровня эндотоксинов в плазме крови обследованных пациентов превышали показатели нормы на 210-

335%, содержание высокочувствительного С-реактивного белка превосходили нормальные значения на 53-70%, количество циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови в 3,6 раза было выше по сравнению с показателями контрольной группы [39].

Ранний атеросклероз при хронических инфекциях

Острые мозговые, коронарные события возникают при острых инфекциях, тогда как хронические инфекции своими воспалительными стимулами способствуют обструктивным поражениям коронарных артерий [38]. И, если проатерогенные сосудистые сдвиги после излеченных острых инфекционных заболеваний и вакцинаций все же обратимы [17, 20], то хронические, клинически латентные инфекции способны формировать у детей устойчивый проатероматозный статус, в том числе с риском раннего формирования ИБС и неблагоприятным прогнозом во взрослом периоде жизни. Даже у «практически здоровых» детей с «беспричинно» повышенным уровнем С-реактивного протеина в крови имеет место стойкое возрастание ТИМ [21], что может свидетельствовать о формировании воспалительного проатерогенного статуса, который способен создавать клинически латентные персистирующие инфекции, в том числе и еще не идентифицированными бактериальными и вирусными патогенами.

Эпидемиологические исследования указывают на важную роль не только хронических бактериальных, но и вирусных инфекций в развитии и прогрессировании атеросклероза [40]. Установлена связь хронических вирусных инфекций с возникновением атеросклероза, в том числе и в детском возрасте. Атерогенные сдвиги - сниженная ЭЗР плечевых и увеличение ТИМ сонных артерий - развиваются у всех ВИЧ-инфицированных детей [22]. Накоплены доказательства прямого распространения к клеточным элементам сосудистой стенки цитомегаловирусов герпесвирусов, которые оказываются способными инфицировать эндотелиальные клетки, стимулировать накопление окисленных LDL в гладкомышечных клетках [43]. Воспалительные реакции, связанные с

длительным персистенцированием вирусов простого герпеса I и II типов, способствуют развитию атеросклероза, вызывая увеличение ТИМ сонных артерий, а обострения герпесвирусной инфекции являются существенным фактором риска инсульта [39]. Присутствие вируса простого герпеса в стенке коронарных сосудов выявляется у 43% умерших от инфаркта миокарда, тогда как у молодых людей, погибших травматической смертью только в 25% случаев. Если при использовании метода ISH-TSA (in situ hybridization with tyramide signal amplification), ДНК вируса простого герпеса у здоровых людей локализуется в ядрах эндотелиоцитов и интимальных клеток, то у погибших от инфаркта миокарда им инфицированы эндотелиальные, гладкомышечные клетки, а также лимфоциты, мигрирующие в стенку коронарных артерий, и макрофаги, окружающие очаги атероматоза [44]. При оценке присутствия антител к вирусу гепатита С (anti-HCV) и величины каротидной ТИМ установлена связь между инфицированностью и выраженностью атеросклеротического поражения артерий у больных сахарным диабетом II типа [45].

Важное этиологическое значение в формировании атеросклеротических поражений сосудов имеют хронические бактериальные инфекции [46, 47]. Существует мнение, что атероматозные бляшки могут играть роль своеобразного «сита», способного задерживать и концентрировать бактерии, проникающие в систему кровообращения и способные влиять на процессы локального атерогенеза [48]. В бляшках, извлекаемых прижизненно в процессе коронарной атерэктомии, обнаруживаются признаки присутствия жизнеспособных форм более чем 50 различных бактериальных разновидностей, включая такие широко распространенные микроорганизмы как стрептококки, стафилококки, различные грамм-негативные бактерии, в том числе *Proteus* и *Klebsiella*. Разнообразие бактериального присутствия в бляшках исключительно высокое. В бляшках, полученных от одного человека, можно обнаружить от 5 до 22 бактериальных видов [49].

При генетическом типировании методом широкодиапазонной ПЦР (Bt-PCR) 16 S рДНК в атеросклеротических бляшках выявлен боль-

шой спектр различных популяций и субпопуляций микроорганизмов, обычно присутствующих в ротовой полости. В атероматозных бляшках у 17% молодых и 80% пожилых людей выявляются периодонтальные бактерии *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (A.a.), *Tannerella forsythensis*, *Eikenella corrodens*, *Prevotella intermedia*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mutans*, *Treponema denticola*. Среди них, чаще, почти в 20% случаев встречается *Streptococcus mutans* [50]. Периодонтит, будучи хроническим воспалительным процессом инфекционной природы, ассоциируется с риском развития и прогрессирования атеросклероза, способствуя нарушению функции эндотелия, увеличению ТИМ стенки артерий [33]. Из двух главных периодонтальных патогенов - *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Porphyromonas gingivalis*, только хроническая инфекция *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* вызывает IgA-иммунную реакцию, выраженность которой коррелирует со степенью коронарного стеноза [38]. Частота выявления в атеросклеротических бляшках ДНК общей совокупности бактерий и только периодонтопатических бактерий (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum-periodonticum-simiae*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Tannerella forsythia*) у больных периодонтитом оказалось равной: соответственно 94,9% и 92,3%. При отсутствии периодонтита - всего лишь 80,0% и 20,0%. Чаще выявлялись *Porphyromonas gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* и *Prevotella intermedia*. В 64,1% случаях атеросклеротические бляшки содержали две и более разновидности периодонтогенных возбудителей. Когда не удавалось идентифицировать хотя бы один вид периодонтальных микроорганизмов, обнаруживалась ДНК недифференцированных микроорганизмов [43]. Присутствие таких представителей, как: *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythe* обнаружено в коронарных артериях, но не во внутренней грудной артерии, для которой не типичен характерный для коронарных артерий стенозирующий

атеросклероз. В то же время проатерогенные *S. pneumoniae* и цитомегаловирус обнаруживаются и во внутренней грудной и в коронарных артериях [44]. Сравнительное исследование патогенных микробов, вызывающих периодонтит, таких, как *Actinobacillus actinomyces-comitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Parvimonas micra* (ранее назывался *Micromonas micros*), *Dialister pneumosintes*, *Campylobacter rectus* показало, что только присутствие *Prevotella intermedia* достоверно связано с риском развития атеросклеротического поражения коронарных артерий [45]. По другим данным, наиболее вероятным периодонтогенным возбудителем сердечно-сосудистой патологии следует считать *Streptococcus mutans* [46]. Полуколичественные исследования зафиксировали, что *Streptococcus mutans*, частота выявляемости которого составляет 74%, занимает 40% места в общем бактериальном присутствии в сердечных клапанах и 48% - в атеросклеротических бляшках, что значительно выше содержания всех других бактериальных разновидностей, включая связанных с периодонтитом. Бактериальный состав в атеросклеротических бляшках существенно отличается от периодонтального, но близок по присутствию разновидностей *Streptococcus mutans*, которые, наиболее вероятно, мигрируют в ткань сосудов непосредственно из полости рта [24].

Инфицирование *Helicobacter pylori* вызывает увеличение ТИМ артерий, увеличивает риски острого коронарного синдрома и инсульта [39]. В атеросклеротических бляшках коронарных артерий достаточно часто (21,4% случаев) обнаруживается ДНК *H. Pylori*. В таких случаях выявляются наибольшие уровни С-реактивного протеина и IL-6, измененный профиль липидов сыворотки крови, что, вероятно, является свидетельством важной роли этого патогена в поддержке воспалительного процесса, ассоциированного с развитием атеросклероза [37]. Оральная инфекция *H. Pylori* интенсифицирует экспериментальный атеросклероз у мышей, а активная иммунизация к Нр-НСП60 или эрадикация *H. Pylori* антибиотиками способна уменьшать или предотвращать клеточную иммунную реакцию, ведущую к

развитию атеросклероза [18]. Но имеются также и данные, указывающие на несущественное значение *H. pylori* в патогенезе атеросклероза [19].

Сравнительное влияние хламидийной инфекции на проатероматозный статус

Chlamydia pneumoniae является ведущей причиной инфекций верхних дыхательных путей во всем мире. *Chlamydia pneumoniae* может участвовать в патогенезе атеросклероза, сохраняясь в инфицированных тканях длительное время, стимулируя хроническую воспалительную реакцию. *Chlamydia pneumoniae* систематически диссеминирует из легких через инфицированные мононуклеары периферической крови в артерии, где может инфицировать эндотелиальные, гладкомышечные клетки сосудов, моноциты/макрофаги и формировать воспалительную реакцию [32]. У клинически здоровых 11-летних детей, имеющих серопозитивность к антигенам *S. pneumoniae*, обнаруживалось увеличение ТИМ стенки брюшной аорты, но не сонных артерий, что указывает на вероятную роль клинически латентной, персистирующей респираторной хламидийной инфекции в формировании раннего, доклинического атеросклероза в детском возрасте [28]. Хламидийная инфекция также способна вызывать у детей тяжелые формы миоперикардита [24].

Если легочная инфекция *S. pneumoniae* относится к существенным факторам возникновения и прогрессирования атеросклероза, то убедительных данных о такой связи с мочеполовыми и глазными инфекциями не установлено. Также не имеется связи между инфицированием *Parachlamydia* и атеросклерозом [15]. Только *S. pneumoniae*, но не *S. trachomatis* или другие виды хламидий систематически обнаруживаются в атеросклеротических повреждениях сосудов у людей [16].

В сравнительных экспериментальных исследованиях респираторного инфицирования *S. pneumoniae* и *S. trachomatis* установлены существенные различия в формировании этими возбудителями легочного воспаления и атеросклеротических поражений. Интрана-

зальное заражение мышей человеческим био-варом *S. trachomatis* вызывало менее тяжелую, быстрее разрешающуюся, не склонную к генерализации или персистенции респираторную патологию, чем инфицирование *S. pneumoniae* [17]. После единичной инокуляции *S. trachomatis* мышам породы Swiss Webster, вызванные инфекцией воспалительные изменения в легких угасали в течение 2-х недель [18], тогда как заражение *S. pneumoniae* отмечалось у этой породы мышей более длительным легочным воспалением, продолжающимся в течение 60 дней [19]. Сходная динамика легочного поражения наблюдалась и у мышей, генетически дефектных по экспрессии рецепторов ApoE2/2. После инфицирования *S. trachomatis* умеренные легочные инфильтраты у таких предрасположенных к атеросклерозу мышей возникали на 3-й день и разрешались к концу 2-й недели [20], в то время как после прививки *S. pneumoniae* хламидийная ДНК обнаруживалась в легочной ткани в течение 16 недель [21]. Респираторное заражение мышей с генетическим дефектом экспрессии LDL-рецепторов штаммом *S. Trachomatis*, вызывающим пневмонит, так же, как и инфицирование *S. pneumoniae*, приводило к системному распространению микроорганизмов и появлению антигенов обоих видов хламидий в тканях аорты. Но только заражение *S. pneumoniae* ускоряло развития атеросклеротического поражения аорты, инициированного обогащенным холестерином пищевым рационом [22]. В отличие от *S. pneumoniae*, способной существенно ускорять формирование атеросклеротических бляшек у склонных к атеросклерозу аполипротеин Е-дефицитных (ApoE2/2) мышей [23], инфекционное поражение аорты *S. trachomatis* оказывалось умеренным, проходящим, не ускоряющим развитие атероматозных бляшек [24]. Таким образом, не только способность к перемещению из первичного очага инфекции в легких и заражению тканей аорты, что ранее считалось специфическим, имеющим непосредственное отношение к атерогенезу свойством *S. pneumoniae*, но и другие, возможно, уникальные биологические особенности определяют проатерогенное влияние именно этой разновидности хламидий, особен-

но ярко проявляющееся в условиях атерогенной дислипидемии [31].

Обе разновидности хламидий после инфицирования дыхательной системы и системной диссеминации оказывались способными вызывать периваскулярную мононуклеарную инфильтрацию артерий, инициировать развитие фиброза миокарда, дилатационной кардиомиопатии у мышей, находящихся на пищевом рационе с обычным содержанием холестерина [32, 38]. Описаны и клинические случаи формирования эндокардита, вызванного *S. pneumoniae* [25] и *S. trachomatis* [26]. Хотя *S. trachomatis* и *S. pneumoniae* экспрессируют гомологичные пептиды, способные в экспериментах на мышцах индуцировать образование аутоантител к тяжелой цепи миозина миокардиоцитов, что вследствие молекулярной мимикрии может вызывать аутоиммунное воспаление в миокарде, *S. trachomatis* при системном распространении инфекции у мышей индуцирует более выраженный и тяжелый миокардит, чем *S. pneumoniae* [27]. У почти 40% мышей с легочной инфекцией штаммом MoPn *S. trachomatis* возникали фиброзные изменения в миокарде и у 20% - миокардиопатия, что дает основания отнести системную диссеминацию именно *S. trachomatis* к одному из этиологических факторов развития кардиомиопатии у человека. Опубликованы клинические сообщения о связи дилатационной кардиомиопатии с инфекцией *S. trachomatis* [28]. У дефектных по отсутствию гена, экспрессирующего интерферон-гамма, мышей породы C57BL/6, но не у дикого типа мышей, после инфицирования респираторного тракта легочным штаммом *S. trachomatis* возникает наиболее выраженный и длительно остро протекающий эндокардит и панкардит с вегетациями на аортальных клапанах, интерстициальной и перикардиальной воспалительной клеточной инфильтрацией, ростом микроорганизмов в сердце, при отсутствии признаков формирования в очаге воспаления фиброзной ткани и тенденции к спонтанному излечению [29]. Экспериментальные данные свидетельствуют о важной, возможно, ведущей роли ИФН-гамма в контроле над хламидийной инфекцией и участии этого цитокина в процессе формирования кардиального и

сосудистого фиброза. Эти результаты подтверждали известные факты критической роли ИФН-гамма как фактора местной защиты при легочных и генитальных инфекциях у человека и животных. Клиническими исследованиями показано, что у больных с наиболее тяжелыми и серьезными осложнениями глазной инфекции *S. trachomatis* имели место наиболее низкие уровни экспрессии ИФН-гамма мононуклеарными клетками периферической крови [30]. В экспериментах *in vivo* на мышях добавление экзогенного ИФН-гамма подавляло инфекцию *S. trachomatis*, тогда как нейтрализация эндогенного ИФН-гамма моноклональными антителами к ИФН-гамма способствовала диссеминации этого возбудителя [36, 37].

Таким образом, существуют экспериментальные и клинические данные о том, что *S. trachomatis* является более серьезным индуктором воспалительного процесса в миокарде, бактериального эндокардита, гранулематозного васкулита [32], тогда как *S. pneumoniae* отличает уникальная среди других видов хламидий способность инициировать и/или усугублять системное атеросклеротическое поражение артериальных сосудов в первую очередь в условиях проатерогенных изменений метаболизма липидов [31]. У курящих обнаружено ДНК *S. pneumoniae* в атеросклеротических бляшках в 96% случаев, тогда как у некурящих - только в 36% [40].

Роль микоплазменной инфекции в развитии атеросклероза

Несмотря на широкое распространение в человеческой популяции сапрофитных и патогенных микоплазм, их роль в патогенезе атеросклероза изучена еще недостаточно. Микоплазма обладает выраженным иммуномодулирующим эффектом, влияет на активность воспаления, может способствовать размножению и увеличению патогенности других инфекционных агентов, в том числе имеющих отношение к патогенезу атеросклероза [32]. Уникальная отличительная особенность микоплазмы среди прокариотических организмов - наличие цитоплазматической мембраны при отсутствии внешней бактериальной стенки и, что особенно важно, это

потребность в холестерине для выживания, потому что их мембрана построена из него [33]. Именно этой особенностью можно объяснить, почему большое число *Mycoplasma pneumoniae* обнаруживается в липидном ядре атеросклеротической бляшки. Эти микроорганизмы, возможно, ответственны за окисление липидов в атеросклеротической бляшке и гибель макрофагов [34]. Диета, богатая холестерином, может способствовать избыточному размножению и распространению в организме микоплазм, в том числе и патогенных. Экспериментальные исследования показали, что инфицирование *Mycoplasma pneumoniae* способно вызывать усугубление экспериментального атеросклероза, индуцированного обогащенным холестерином пищевым рационом у C57BL/6 *apoE* генетически дефектных мышей [35]. Микоплазмы присутствуют главным образом в разорванных и тромбированных атероматозных бляшках, в меньшей степени - в устойчивых атеросклеротических бляшках. Наибольшее количество *Mycoplasma pneumoniae* находилось в нестабильных сегментах атероматозной бляшки, везде, где в некротическом ядре присутствовал жировой материал [36]. *M. pneumoniae* обнаружена в интиме пораженных атеросклерозом артерий в ассоциации с элементарными ее телами [37]. Экспериментальные исследования [38] продемонстрировали, что инфицирование только одной *Mycoplasma pneumoniae* не вызывает развития экспериментального атеросклероза у кроликов, а необходима именно ассоциация с *Chlamydia pneumoniae* этому патогену для возникновения неустойчивости атеросклеротической бляшки [39]. Наиболее выраженный проатерогенный эффект, воспалительные изменения в адвентиции артерий вызывало сочетанное инфицирование *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* [40]. Но, хотя они всегда присутствуют совместно в ранних атеромах, большее соотношение антигенов микоплазма/хламидия коррелирует с меньшей выраженностью воспаления и большей стабильностью атеросклеротической бляшки [41]. Есть также данные о несущественной роли, которую играют микоплазмы в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов [49].

Кроме внутриклеточного персистрирования в гладкомышечных клетках, эндотелиоцитах, мононуклеарах периферической крови, в атеросклеротических бляшках могут формироваться функциональные бактериальные биопленки или биофильмы (biofilms) внеклеточно персистирующих бактерий [42]. Биофильм является сборкой (ансамблем) микробных клеток, связанных с поверхностью матриксным полисахаридным материалом. Биофильм-ассоциированные микроорганизмы отличаются от их планктонических копий (живущих вне бактериальных ассоциаций) особенностями генной транскрипции, нутритивных потребностей, секреторных протеиновых продуктов, скоростью репродукции, но, в первую очередь, способностью к адгезии к поверхностям. Бактерии, ассоциированные в биофильм, обладают значительно более высокой стойкостью к неблагоприятным воздействиям внешней среды по сравнению с их планктоническими (свободными) копиями. Биофильмические бактерии способны выдерживать почти 1000-кратное превышение концентрации антибиотиков, приводящее к гибели свободные копии этих же микроорганизмов. Именно такие уникальные особенности биофильма могут объяснять недостаточную эффективность антибиотиков в клинических исследованиях по эрадикации хронических проатерогенных инфекций [43], биофильмические формы которых могут представлять собой персистирующий источник антигенемии, поддерживающей воспалительный статус [44] множеством живущих бактериальных отпечатков [37].

Многие из механизмов вовлечения в хронический воспалительный процесс, которым является атеросклероз, относятся к тем же клеточным реакциям, которые являются «ведущими» в защите от микробного вторжения [45, 46]. Противостояние бактериальным патогенам базируется на врожденной иммунной системе, кодирующей более 100 рецепторов распознавания патогенов, предназначенной для распознавания высоко консервативных (сохраненных) патоген-ассоциированных молекулярных образцов. Эти рецепторы включают эффекторные механизмы фагоцитоза и внешние стимулы оповещения адаптивной иммунной системы,

обеспечиваемой В-клетками памяти и Т-клетками. В патогенезе сосудистого атеросклероза имеет значение то обстоятельство, что рецепторы распознают «неоантигены» через процесс молекулярной мимикрии. Есть по крайней мере 4 кандидата в неоантигены, вовлеченные в атеросклеротический процесс [47]. Это белки теплового шока, β 2-glycoprotein-I, и, особенно, окисленные липопротеиды низкой плотности (LDL) и связанные фосфолипиды. Окисленные LDL и фосфолипиды стимулируют экспрессию натуральных IgM антител, таких, как E06 и других секреторных рецепторов, таких, как С-реактивный протеин, который идентифицирован как маркер и медиатор хронического воспаления при атеросклерозе. Важное значение имеет специальная группа PRRs известная как скавенджер рецепторы (CD36), которые присутствуют у моноцитов, макрофагов, нейтрофилов и обеспечивают поглощение окисленных LDL и генерацию пенистых клеток – классических клеточных элементов атеросклеротической бляшки [48]. Третьей группой рецепторов, играющей важную роль в патогенезе атеросклероза, являются Toll-like рецепторы (TLRs). Эти трансмембранные сигнальные рецепторы высоко экспрессированы у профессиональных антиген-презентирующих клеток, эндотелиальных клеток и фагоцитирующих натуральных киллеров. TLRs распознают окисленные LDL в клеточной стенке грамположительных микроорганизмов, флагеллин, а также остатки бактериальной и вирусной ДНК и РНК. Специфические рецепторы, такие, как TLR4, активируются, обычно, микробными лигандами, такими, как липополисахариды и HSP 60 [49]. Липополисахариды являются мощными ингибиторами семьи KLP-2 транскрипционных факторов, играющих атеропротективную роль по отношению к эндотелию [50]. TLR-сигнализация ведет к усиленной продукции ИЛ-1 β и ИЛ-8, что ведет к повышенной экспрессии молекул адгезии (сосудистых клеток/моноцитарного хемоаттрактанта протеина-1 (vascular cell adhesion molecule/monocyte chemoattractant protein-1)), а также усиленной продукции ИФН- γ натуральными киллерами, ведущими к активации макрофагов [37].

Заключение

Таким образом, в детской практике обязательно следует учитывать вероятность серьезных сердечно-сосудистых и церебральных осложнений, обусловленных атероматозным статусом, формирующимся при инфекциях, в том числе и в хирургической клинике. В литературе встречаются данные о влиянии условно-патогенной флоры острого гнойно-воспалительного процесса брюшной полости на состояние артериальной стенки у взрослых, однако у детей подобных исследований не проводилось. Доступными, современными и эффективными методами диагностики ранних проатерогенных васкулопатий являются измерение толщины интима-медиа артерий и определение поток-зависимой постшемической вазодилатации плечевой артерии ультразвуковым методом [36], в сочетании с количественной оценкой содержания С-реактивного протеина, СОЭ и других показателей воспаления и обмена липидов.

Для уменьшения возможных проатерогенных сдвигов у детей с инфекционными процессами следует проводить рациональную антибактериальную терапию, обращать внимание на ограничение жировой нагрузки, способствующей нарушению липидного обмена и исключать «углеводные удары» - одномоментное употребление большого количества легко усваиваемых углеводов, вызывающее адекватный выброс в кровь инсулина.

Литература

1. Kochanek, K.D. Deaths: preliminary data for 2002 / K.D. Kochanek, B.L. Smith // *Natl Vital Stat Rep.* – 2004. – Vol. 52. – P. 1–47.
2. Pesonen, E. Coronary wall thickening in children. An analysis of the factors associated with the growth of arterial layers / E. Pesonen // *Atherosclerosis.* – 1974. – Vol. 20. – P. 173–187.
3. McGill H. Jr. The pathogenesis of atherosclerosis / McGill H. Jr. // *Clin Chem.* – 1988. – Vol. 34. – P. 33–39.
4. Intimal thickening of the coronary arteries in infants in relation to family history of coronary artery disease / J. Kaprio [et al.] // *Circulation.* – 1993. – Vol. 87. – P. 1960–1968.
5. Early increase of carotid intima-media thickness in children with parental history of premature myocardial infarction / S. Barra [et al.] // *Heart.* – 2009. – Vol. 95. – P. 642–645.
6. Arterial intima-media thickening and endothelial dysfunction in obese Chinese children / Zhu W. [et al.] // *Eur J Pediatr.* – 2005. – Vol. 164. – P. 337–344.
7. Intima-media thickness and arterial elasticity in hypertensive children: controlled study / M. Litwin [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 767–774.
8. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes / M.J. Jdrvisalo [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 1750–1755.
9. Decreased Aortic Elasticity in Healthy 11-Year-Old Children Exposed to Tobacco Smoke / K. Kallio [et al.] // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 123. – N 2. – P. 267–273.
10. Endothelial Dysfunction in Childhood Infection / M. Charakida [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 1660–1665.
11. Acute infections in children are accompanied by oxidative modification of LDL and decrease of HDL cholesterol, and are followed by thickening of carotid intima-media / P. Liuba [et al.] // *European Heart Journal.* – 2003. – Vol. 24, N. 6. – P. 515–521.
12. Acute respiratory viral infections aggravate arterial endothelial dysfunction in children with type 1 diabetes / E. Aburawi [et al.] // *Diabetes care.* – 2004. – Vol. 27, N 11. – P. 2733–2735.
13. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans / A.D. Hingorani [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 994–999.
14. Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children / M.J. Jdrvisalo [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 1323–1328.
15. Early structural and functional changes of the vasculature in HIV-infected children: impact of disease and antiretroviral therapy / M. Charakida [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 103–109.
16. Hung, P.Y. Acute hemiplegia associated with herpes zoster infection in children: report of one case / P.Y. Hung, W.T. Lee, Y.Z. Shen // *Pediatr Neurol.* – 2000. – Vol. 23. – P. 345–348.
17. Early and late onset manifestations of cerebral vasculitis related to varicella zoster / M.G. Hausler [et al.] // *Neuropediatrics.* – 1998. – Vol. 29. – P. 202–207.
18. Giacchino, R. Decline in mortality with varicella vaccination / R. Giacchino, G. Losurdo, E. Castagnola // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1819.
19. Infections as a stimulus for coronary occlusion, obstruction, or acute coronary syndromes / E. Pesonen [et al.] // *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease.* – 2009. – Vol. 3, N 6. – P. 447–454.
20. Дисфункция эндотелия при липидном дистресс – синдроме и десметаболических последствиях перитонита. Русский Медицинский Журнал №14 от 26 июня 2009 г. / В.С. Савельев [et al.]. – М., 2009. – С. 5–10.
21. Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic carotid artery plaques: high prevalence among heavy smokers / N. Dobrilovic [et al.] // *Am Surg.* – 2001. – Vol. 67. – P.

- 589–593
22. Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirus, and herpes simplex virus in atherosclerosis of the carotid artery / B. Chiu [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 2144–2148.
 23. Kotronias, D. Herpes simplex virus as a determinant risk factor for coronary artery atherosclerosis and myocardial infarction / D. Kotronias, N. Kapranos // *In Vivo*. – 2005. – Vol. 19, N 2. – P. 351–357
 24. Detection of bacterial DNA in atheromatous plaques by quantitative PCR / E. Kozarov [et al.] // *Microbes Infect*. – 2006. – Vol. 8, N 3. – P. 687–693.
 25. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis / I.Z. Mustapha [et al.] // *J Periodontol*. – 2007. – Vol. 78, N 12. – P. 2289–2302.
 26. Tonetti, M.S. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials / M.S. Tonetti // *J Clin Periodontol*. – 2009. – Vol. 36. – Suppl. 10. – P. 15–19.
 27. Periodontal microbiota in patients with coronary artery disease measured by real-time polymerase chain reaction: a case-control study / C. Nonnenmacher [et al.] // *J Periodontol*. – 2007. – Vol. 78, – N 9. – P. 1724–1730.
 28. Detection of cariogenic *Streptococcus mutans* in extirpated heart valve and atheromatous plaque specimens / K. Nakano [et al.] // *J Clin Microbiol*. – 2006. – Vol. 44, N 9. – P. 3313–3317; 50.
 29. Detection of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* DNA in human coronary arteries and evaluation of the results with serologic evidence of inflammation / A.K. Adiloglu [et al.] // *Saudi Med J*. – 2005. – Vol. 26, N 7. – P. 1068–1074.
 30. Regulation of cellular immunity prevents *Helicobacter pylori*-induced atherosclerosis / K. Yokota [et al.] // *Lupus*. – 2009. – Vol. 18, N 13. – P. 1154–11680.
 31. Investigation of *Chlamydia pneumoniae* DNA, chlamydial lipopolysaccharide antigens, and *Helicobacter pylori* DNA in atherosclerotic plaques of patients with aortoiliac occlusive disease / I. Kaklikkaya [et al.] // *Cardiovasc Pathol*. – 2006. – Vol. 15, N 2. – P. 105–109.
 32. *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis: current state and future prospectives / R. Sessa [et al.] // *Int J Immunopathol Pharmacol*. – 2009. – Vol. 22, N 1. – P. 9–14.
 33. *Chlamydia pneumoniae* myopericarditis in a child / M. Suesaowalak [et al.] // *Pediatr Cardiol*. – 2009. – Vol. 30, N 3. – P. 336–339.
 34. Kern, J.M. Molecular pathogenesis of chronic *Chlamydia pneumoniae* infection: a brief overview / J.M. Kern, V. Maass, M. Maass // *Clin Microbiol Infect*. – 2009. – Vol. 15, N 1. – P. 36–41.
 35. No association between *Parachlamydia* infection and atherosclerosis / F. Auderset [et al.] // *FEMS Immunol Med Microbiol*. – 2009. – Vol. 55, N 2. – P. 237–239.
 36. Kuo, C.C. A mouse model of *Chlamydia trachomatis* pneumonitis / Kuo C.C., W.J. Chen // *J. Infect. Dis*. – 1980. – Vol. 141. – P. 198–202.
 37. Hirono, S. Dissemination of *Chlamydia pneumoniae* to the vessel wall in atherosclerosis / S. Hirono, G.N. Pierce // *Mol Cell Biochem*. – 2003. – Vol. 246, N 1–2. – P. 91–95.
 38. *Chlamydia pneumoniae* induces inflammatory changes in the heart and aorta of normocholesterolemic C57BL/6J mice / E. Blessing [et al.] // *Infection and immunity*. – 2000. – Vol. 68. – P. 4765–4768.
 39. Influence of Clarithromycin on Early Atherosclerotic Lesions after *Chlamydia pneumoniae* Infection in a Rabbit Model / I.W. Fong [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2002. – Vol. 46, N 8. – P. 2321–2326.
 40. Fan, Y. *Chlamydia trachomatis* (mouse pneumonitis strain) induces cardiovascular pathology following respiratory tract infection / Y. Fan, S. Wang, X. Yang // *Infection and Immunity*. – 1999. – Vol. 67, N 11. – P. 6145–6151.
 41. Infective endocarditis probably due to *Chlamydia pneumoniae* (TWAR strain) / D. Dumont [et al.] // *Presse Med*. – 1990. – Vol. 19. – P. 1054.
 42. Countrywide epidemics of *Chlamydia pneumoniae*, strain TWAR, in Scandinavia, 1981–1983 / J.T. Grayston [et al.] // *J. Infect. Dis*. – 1989. – Vol. 159. – P. 1111–1114.
 43. Culture-negative endocarditis probably due to *Chlamydia pneumoniae* / T.J. Marrie [et al.] // *J. Infect. Dis*. – 1990. – Vol. 161. – P. 127–112.
 44. *Chlamydia trachomatis* endocarditis / J.M. Van der Bel-Kahn [et al.] // *Am. Heart J*. – 1978. – Vol. 95. – P. 627–636.
 45. *Chlamydia* infections and heart disease linked through antigenic mimicry / K. Bachmaier [et al.] // *Science*. – 1999. – Vol. 283. – P. 1335–1339.
 46. De novo induction of atherosclerosis by *C. pneumoniae* in a rabbit model / I.W. Fong [et al.] // *Infection and Immunity*. – 1999. – Vol. 67. – P. 6048–6055.
 47. Co-infection ratios versus inflammation, growth factors and progression of early atheromas / M.L. Higuchi [et al.] // *APMIS*. – 2006. – Vol. 114. – Is. 5. – P. 338–344.
 48. Donlan, R. M. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms / R. M. Donlan, J. W. Costerton // *Clin Microbiol Rev*. – 2002. – Vol. 15. – P. 167–193.
 49. Wick, G. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis / G. Wick, M. Knoflach, Q. Xu // *Annu Rev Immunol*. – 2004. – Vol. 22. – P. 361–403.
 50. Hirschfield, G.M. C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule / G.M. Hirschfield, M.B. Pepys // *Q J Med*. – 2003. – Vol. 96. – P. 793–807.

Поступила 09.07.2012 г.

Принята в печать 05.09.2012 г.

СПОСОБНО ЛИ РЕГУЛЯРНОЕ ПОТРЕБЛЕНИЕ «ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПИЩИ» ЗАМЕДЛИТЬ СКОРОСТЬ АТЕРОГЕНЕЗА?

БЕЛЯЕВА Л.Е.

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

Резюме. В обзоре рассматривается характер влияния важнейших компонентов «функциональной пищи» (аминокислоты L-аргинина, полифенолов, ω -3 полиненасыщенных жирных кислот, пищевых волокон, пробиотиков и фитостеролов) на основные патогенетические механизмы развития атеросклероза: дисфункцию эндотелиоцитов кровеносных сосудов, выраженность системного воспаления и воспаления в сосудистой стенке, нарушения липидного обмена и процессы ремоделирования кровеносных сосудов.

Ключевые слова: «функциональная пища», атеросклероз, «средиземноморская» диета.

Abstract. In this review the influence of the most important «functional food» components (amino acid L-arginine, polyphenols, ω -3 polyunsaturated fatty acids, dietary fibers, probiotics and phytosterols) on the basic pathogenetic mechanisms of atherosclerosis development: vascular endothelial dysfunction, systemic inflammation and inflammation in the vascular wall, disorders of lipid metabolism and blood vessels remodelling processes is discussed.

*«Лекарство должно быть пищей,
а пища – лекарством».
Гиппократ*

В последние десятилетия во многих развитых странах наметилась тенденция перехода к «неразумному» питанию с точки зрения эволюции Homo sapiens как биологического вида. В связи с этим заслуживают внимания рассуждения Barry Rorkin из Университета Северной Каролины, США. Этот эксперт выделяет пять основных типов питания человека, сменивших друг друга в процессе эволю-

ции: (1) «питание периода собирательства», (2) «питание во время голода», (3) «питание во время отступающего голода», (4) «питание, порождающее болезни, ведущие к вырождению» и (5) «питание после осознанного изменения образа жизни» [1]. По его мнению, для населения современных экономически развитых стран характерен именно четвертый тип питания. Анализ пищевого рациона среднестатистических жителей в экономически развитых странах показывает неоправданное увеличение энергетической ценности пищевого рациона при снижении общих суточных затрат энергии; высокое содержание белков жи-

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра патологической физиологии, тел. 8 (0212) 37-00-30, e-mail: amalgam_bel@yahoo.com – Беляева Л.Е.

вотного происхождения, насыщенных жиров и легко усваивающихся углеводов в пище; повышенное потребление поваренной соли, и недостаточное – пищевых волокон, некоторых минеральных веществ и витаминов [2]. В определенной мере эти особенности питания обусловлены глобальными изменениями экономического и социального характера, в том числе и изменением стереотипов «культуры питания» современного человека: широким распространением «фастфуда», стремлением употреблять в пищу «полуфабрикаты» и питанием «вне дома» с целью экономии времени, затрачиваемого на приготовление полноценных блюд, а также относительно высокой доступностью десертов, сладостей и алкогольных напитков. Достоверно установлено, что такой тип питания способствует развитию ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии, метаболического синдрома, злокачественных новообразований, в особенности, рака толстого кишечника, а также снижению фертильности [3-6].

В начале 90-х годов XX века в научной медицинской литературе появился термин «функциональная пища» [7]. «Функциональная пища» – пища, являющаяся частью обычного рациона человека, при употреблении которой наблюдаются позитивные изменения функционирования органов или систем органов в физиологических условиях, уменьшается риск развития хронических заболеваний или замедляется их прогрессирование» [8]. Особое действие «функциональной пищи» на организм человека не связано с эффектами основных макронутриентов. Предполагается, что важнейшими действующими компонентами «функциональной пищи» являются различные виды жирных кислот, некоторые аминокислоты, растительные стеролы, полифенолы, микроэлементы, витамины, пищевые волокна, пребиотики, пробиотики, синбиотики, полиолы и полиамины.

Некоторые традиционно использующиеся продукты питания и напитки в своем составе уже имеют компоненты «функциональной пищи». Например, в овсяной крупе содержатся пищевые волокна, в сухом красном вине – полифенолы, в моркови – β -каротин. Различ-

ные продукты дополнительно обогащают компонентами «функциональной пищи». Примерами такой «функциональной пищи» являются кисломолочные продукты, обогащенные бифидобактериями; мясной фарш с растительными волокнами; фруктовые соки, обогащенные витаминами и микроэлементами; зерновые хлебцы с добавлением экстракта зеленого чая. Из некоторых продуктов, наоборот, удаляют или в них нейтрализуют компоненты, способные оказать негативное влияние на здоровье. Так, для искусственного вскармливания детей 1-го года жизни с непереносимостью белков коровьего молока при невозможности обеспечить им грудное вскармливание рекомендуют использовать искусственные смеси с высокой степенью гидролиза этих белков. В некоторых случаях компоненты, присутствие которых в пище в больших количествах нежелательно, замещаются другими. В частности, добавление модифицированного крахмала позволяет уменьшить содержание жиров в майонезе, снизить его калорийность и сохранить органолептические свойства продукта. В современных условиях также интенсивно проводится селекционная работа по выведению новых сортов растений, богатых полезными веществами. Например, создаются новые сорта томатов с повышенным содержанием ликопена. Проводится работа по созданию трансгенных животных, в клетки которых введен ген *fat-1*, в физиологических условиях присутствующий в геноме червя *Caenorhabditis elegans*. Введение этого гена в геном животных позволит их клеткам превращать ω -6 ненасыщенные жирные кислоты в ω -3 ненасыщенные жирные кислоты [9], в то время как у обычных млекопитающих необходимые для этого процесса десатуразы отсутствуют. И, наконец, некоторые компоненты «функциональной пищи» выделяют, очищают и вводят в состав нутрицевтических препаратов (термин «нутрицевтика» имеет две составляющие: «nutrition» – «питание» и «pharmaceutical» – «фармацевтический», англ). Так, например, созданы нутрицевтические препараты на основе изофлавонов сои и β -глюканов овса.

Цель работы – изучить и систематизировать имеющиеся в научной литературе све-

дения о характере влияния важнейших компонентов «функциональной пищи» на основные патогенетические механизмы развития и прогрессирования атеросклероза.

Важнейшие патогенетические механизмы атерогенеза

Атеросклероз представляет собой мультифакторное заболевание, в возникновении и прогрессировании которого важнейшая роль принадлежит взаимодействию наследственной предрасположенности, раннего, в т.ч. и пренатального, программирования этой формы патологии, а также патогенного действия факторов внешней среды, во многом обусловленного наличием у пациента вредных привычек и особенностями его образа жизни. Несмотря на то, что вклад каждого фактора из этих групп у любого пациента исключительно индивидуален, все же из «мозаики» патогенетических механизмов развития атеросклероза можно выделить наиболее общие механизмы. Мы полагаем, что такими важнейшими механизмами являются (1) дисфункция эндотелиоцитов кровеносных сосудов; (2) нарушения углеводного, жирового и белкового обмена; (3) активация локальных ренин-ангиотензиновых систем (РАС) в сердце, мозге, почках и кровеносных сосудах; (4) «окислительный» и «нитрозилирующий» стресс; (5) системное воспаление низкой интенсивности, а также воспаление в сосудистой стенке и (6) нарушения процессов гемостаза и фибринолиза, приводящие к повышению риска артериального тромбоза.

Рассмотрим, как важнейшие компоненты «функциональной пищи» воздействуют на патогенетические механизмы развития атеросклероза.

L-аргинин и атеросклероз

Одним из способов коррекции дисфункции эндотелия кровеносных сосудов, способствующей развитию и прогрессированию атеросклероза, является вмешательство в характер протекания NO-синтазной реакции. Несмотря на достаточно широкую распространенность аминокислоты L-аргинина в соста-

ве белков сои, арахиса, грецких орехов, рыбы и злаков, суточное потребление современным человеком этой аминокислоты при «западном» типе питания составляет от 3 до 6 г [10]. При этом лишь незначительное количество L-аргинина после пассажа через печень используется в NO-синтазной реакции. Важно, что при заболеваниях сердечно-сосудистой системы доступность L-аргинина в качестве субстрата для NO-синтазы снижена, во-первых, из-за повышения активности L-аргиназы, и, во-вторых, из-за накопления эндогенного ингибитора NO-синтазы – асимметричного диметиларгинина (ADMA) [11, 12]. Последний, особенно в условиях дефицита кофактора NO-синтазной реакции тетрагидробиоптерина, способствует преимущественному образованию в ходе этой реакции не оксида азота, а супероксидного радикала, что приводит к развитию «окислительного» стресса и обусловленной им дисфункции эндотелия. Поэтому как внутрисосудистое введение L-аргинина, так и увеличенное потребление этой аминокислоты с продуктами питания способны предупредить или скорректировать дисфункцию эндотелиоцитов кровеносных сосудов, особенно на ранних стадиях развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Кстати, в последнее время получены интересные данные о том, что овощи, главным образом, листовые, и фрукты, содержащие нитраты в достаточно высоких, но не превышающих допустимые нормы концентрациях, могут служить источником для образования эндогенного оксида азота путем, независимым от активности эндотелиоцитарной NO-синтазы [13, 14].

Анализ результатов 11 рандомизированных исследований показал, что L-аргинин обладает выраженным гипотензивным эффектом: при его введении в организм парентерально в дозе 4-24 г/сут. систолическое АД (САД) снижается в среднем на 5,39 мм рт. ст., а диастолическое (ДАД) – в среднем на 2,66 мм рт. ст. [15].

Эффекты, вызываемые L-аргином, можно условно разделить на две группы: (1) зависимые от действия NO и (2) независимые от действия NO [16, 17]. К первой группе эффектов L-аргинина относятся: расслабление

сосудистых гладкомышечных клеток; подавление апоптоза эндотелиоцитов; стимуляция процессов неоангиогенеза; подавление продукции супероксидного радикала в сосудистой стенке; уменьшение адгезии лейкоцитов к эндотелию; подавление агрегации тромбоцитов, а также уменьшение продукции эндотелина-1 (ЭТ-1). Эффекты L-аргинина, относящиеся ко второй группе, такие как: увеличение образования плазмина и активация процессов фибринолиза, снижение образования тромбосана B_2 и фибрина, подавление процессов взаимодействия тромбоцитов с фибрином, уменьшение вязкости крови, снижение активности ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), а также повышение чувствительности периферических органов и тканей к действию инсулина способствуют снижению как интенсивности воспаления в сосудистой стенке, так и уменьшению вероятности тромбообразования.

Поэтому есть основания полагать, что увеличение потребления продуктов питания, содержащих L-аргинин, может использоваться для профилактики развития и коррекции дисфункции эндотелия без серьезных побочных эффектов, несмотря на то, что иногда парентеральное введение в организм этой аминокислоты в высоких дозах сопровождается гипергомоцистеинемией с последующим развитием «окислительного» стресса [18].

Полифенолы и атеросклероз

Полифенолы - наиболее распространенная группа химических соединений растительного происхождения, являющихся важнейшими компонентами «функциональной пищи». Среди полифенолов наиболее многочисленна группа флавоноидов, которыми особенно богаты чай, красное вино, шоколад, абрикосы, вишни и яблоки [19]. Уникальность физико-химических свойств полифенолов заключается в их способности растворяться как в липидной, так и в водной фазах [20]. Это свойство полифенолов объясняет их способность к взаимодействию со структурными компонентами кавеол эндотелиоцитов кровеносных сосудов [21]. Полифенолы, освобож-

дая эндотелиоцитарную NO-синтазу (эНОс) от связи с кавеолином-1, а также посредством изменения активности протеинкиназ, ассоциированных с NO-синтазой, способны повышать активность этого фермента [22]. Кроме того, через подавление активности НАДФН-оксидазы полифенолы способствуют уменьшению скорости инактивации оксида азота супероксидным радикалом. Наряду со снижением продукции ЭТ-1 и уменьшением активности АПФ под действием полифенолов, это может привести к снижению сосудистого тонуса при артериальной гипертензии и коррекции дисфункции эндотелия. Немаловажно, что полифенолы обладают антиоксидантным действием и замедляют скорость окисления ЛПНП, ЛПОНП, токоферола и каротиноидов; подавляют продукцию тромбосана A_2 в тромбоцитах и снижают экспрессию гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов GPIIb/IIIa, а также обладают способностью уменьшать интенсивность воспаления [23-26], в том числе и в сосудистой стенке. Противовоспалительное действие полифенолов комплексное, и заключается в: (1) подавлении активности фосфолипазы A_2 , циклооксигеназы и липоксигеназы с последующим уменьшением образования медиаторов воспаления – метаболитов арахидоновой кислоты; (2) предотвращении активации факторов транскрипции, в частности, тех, что являются мишенью для генов, кодирующих вещества, участвующие в развитии воспаления; (3) повышении экспрессии гена NAG-1, который активируется нестероидными противовоспалительными препаратами и кодирует одноименный белок со свойствами, подобным таковым противовоспалительных цитокинов семейства TФР- β ; (4) уменьшении образования конечных продуктов гликозилирования белков и/или повышении синтеза растворимых форм рецепторов для них [27-29]. Кроме того, некоторые полифенолы, в частности ресвератрол, способны замедлять старение культуры эндотелиальных клеток путем повышения активности в них теломеразы и увеличивать количество клеток-предшественниц эндотелиоцитов [30, 31]. Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о том, что адекватное потреб-

ление полифенолов сможет не только позитивно влиять на механизмы регуляции тонуса кровеносных сосудов, но и подавлять интенсивность воспаления в сосудистой стенке, что будет способствовать как улучшению течения артериальной гипертензии, так и замедлению скорости атерогенеза.

Предполагается, что в современных условиях при употреблении 5 порций (приблизительно по 80 г каждая) овощей и фруктов в день человек получит в среднем не менее 500 мг полифенолов. Однако результаты имеющихся исследований показывают, например, что суточное потребление полифенолов среднестатистическими американцами составляет всего 20-25 мг [32]. Вместе с тем, неоправданное увеличение потребления полифенолов, особенно в виде пищевых добавок, может привести и к неблагоприятным последствиям. В высоких концентрациях, особенно в присутствии ионов металлов с переменной валентностью, полифенолы способны привести к развитию «окислительного» и «нитрозилирующего стресса». Некоторые флавоноиды способны подавлять активность пероксидазы тироглобулина в клетках щитовидной железы, способствуя тем самым развитию субклинического гипотироза или усиливая выраженность имеющегося гипотироза. Кроме того, при поступлении в организм полифенолов в

больших количествах может развиваться дефицит микроэлементов из-за нарушения их всасывания после образования комплексных соединений с полифенолами [33].

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3 ПНЖК) и заболевания сердечно-сосудистой системы

К наиболее важным ω -3 ПНЖК относятся α -линоленовая, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты. Из α -линоленовой кислоты (C18:3) путем элонгации и десатурации образуются эйкозапентаеновая (ЭПК, C20:5) и докозагексаеновая (ДГК, C22:6) кислоты, однако в организме человека только около 5% α -линоленовой кислоты превращается в ЭПК и ДГК [34]. Поэтому основным источником этих кислот являются «морепродукты» (табл.) [35]. Впервые способность ω -3 ПНЖК снижать АД, благоприятно влиять на функциональную активность тромбоцитов, липидный спектр крови и уменьшать частоту развития аритмий были описаны у гренландских эскимосов в середине 70-х годов прошлого века. Недавно японские исследователи, сравнивая характер течения артериальной гипертензии и выраженность дисфункции эндотелиоцитов кровеносных сосудов у пациентов разных общин (земледельцев и рыболовов), обнаружили

Таблица

Содержание ЭПК и ДГК в морепродуктах
(в соответствии с Soccol M.C.H., et al., 2003) [34]

Процентное содержание ЭПК и ДГК	Вид продукта
15-30% ЭПК	Икра лосося
28,9% ЭПК+ДГК	Жир малого голубого мерланга
26,8% ЭПК+ДГК	Съедобная часть устриц
21,4% ЭПК+ДГК	Жир семги
20,6% ЭПК+ДГК	Жир акулы
20,3% ЭПК+ДГК	Жир головы рыбы-собаки
10-20% ЭПК	Жир сардин
10-15% ЭПК	Жир кита
10-15% ЭПК	Жир скумбрии
14,6% ЭПК+ДГК	Жир сельди
8-12% ДГК	Жир малого тунца
10% ЭПК+ДГК	Жир печени трески

ли, что у последних, наряду с более низкими цифрами АД, концентрация ADMA в крови и соотношение толщины внутреннего и среднего слоя сонных артерий более низкие [36].

В экспериментах, выполненных на животных, а также при обследовании пациентов, страдающих как артериальной гипертензией, так и ишемической болезнью сердца, установлено, что продолжительное (в течение нескольких недель или нескольких месяцев) введение в организм ω -3 ПНЖК способствует не только снижению повышенного артериального давления, но также увеличению базальной и стимулированной продукции NO в эндотелиоцитах кровеносных сосудов, подавлению активности локальной ренин-ангиотензиновой системы в сосудистой стенке, а также предотвращению «ремоделирования» щелевых контактов между клетками сосудистой стенки [37-43]. Обращает на себя внимание и тот факт, что ω -3 ПНЖК и их метаболиты обладают противовоспалительными свойствами [43, 44]. Так, связываясь с Toll-like рецепторами макрофагов, они могут предотвращать активацию в этих клетках факторов транскрипции, играющих ключевую роль в развитии воспаления. Кроме того, они способны подавлять активность фосфолипазы A₂ и конкурировать с арахидоновой кислотой за связывание с циклооксигеназой; стимулировать образование медиаторов воспаления с низкой провоспалительной или даже противовоспалительной активностью; уменьшать экспрессию молекул клеточной адгезии на поверхности эндотелиоцитов; изменять структуру кавеол эндотелиоцитов и влиять на передачу в них внутриклеточных сигналов, а также подавлять пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток, и вообще, изменять фенотипические свойства самых различных клеток. Помимо этого, ω -3 ПНЖК могут стимулировать продукцию адипоцитами адипокинов с противовоспалительными свойствами [45].

В многочисленных исследованиях установлена способность ω -3 ПНЖК снижать риск развития различных аритмий [46-49]. Причем, в зависимости от способа применения и использованной дозы ω -3 ПНЖК по-разному из-

меняют активность ионных каналов клеток пейсмекеров и «рабочих» кардиомиоцитов, а, следовательно, и различным образом влияют на продолжительность потенциалов действия этих клеток. Кроме того, ω -3 ПНЖК, предупреждая активацию тромбоцитов и вмешиваясь в механизмы свертывания крови [50, 51], способствуют уменьшению вероятности тромбообразования, играющего ключевую роль в механизмах развития острого коронарного синдрома.

Таким образом, имеющиеся к настоящему моменту сведения упрочивают теоретическую базу для обоснования использования ω -3 ПНЖК в схеме комплексной профилактики и лечения артериальной гипертензии и метаболического синдрома с целью замедления скорости прогрессирования атеросклероза, а значит, и предотвращения развития сердечно-сосудистых катастроф. С подобной целью рекомендуется употреблять, как минимум, 2 порции (200 г) жирной морской рыбы (тунца, сардин, форели, семги, сельди, скумбрии) в неделю, что эквивалентно потреблению 450 мг ЭПК и ДГК [52]. Кстати, увеличение потребления рыбы может способствовать снижению артериального давления и вследствие уменьшения активности АПФ под влиянием особых пептидов, содержащихся в рыбе [53].

Пищевые волокна, пребиотики и атеросклероз

Пищевые волокна представляют собой не перевариваемые кишечными гидролазами полимеры углеводов, в состав которых входит не менее 3-10 мономеров. Пищевые волокна содержатся в продуктах питания природного происхождения, а также специально выделяются из пищи посредством ее физической и/или химической обработки или синтезируются химическим путем. Потребление человеком пищевых волокон в адекватных количествах вызывает многочисленные полезные эффекты.

Во-первых, пищевые волокна, несмотря на действие гидролитических ферментов, полностью не перевариваются и вызывают чувство насыщения. Этот эффект обусловлен также их способностью стимулировать обра-

зование глюкагоноподобного пептида-1 и пептида YY. Ограничение потребления пищи и, в последующем, снижение индекса массы тела способствует повышению чувствительности периферических органов и тканей к действию инсулина [54]. Во-вторых, пищевые волокна предотвращают нарушения секреции и эффективность действия инсулина. После воздействия микрофлоры толстого кишечника они частично метаболизируются с образованием короткоцепочечных жирных кислот (ацетата, пропионата и лактата), которые способствуют снижению концентрации свободных жирных кислот в крови, что уменьшает вероятность нарушений пострецепторных механизмов действия инсулина. Кроме того, в условиях адекватного потребления пищевых волокон улучшается всасывание магния, что также способствует повышению чувствительности периферических органов и тканей к действию инсулина. Важно, что потребление с пищей неперевариваемых пищевых волокон приводит к увеличению продукции глюкозозависимого инсулинотропного пептида, стимулирующего секрецию инсулина в ответ на прием пищи [55]. В-третьих, при адекватном потреблении пищевых волокон может снижаться повышенное артериальное давление. Установлено, что пищевые волокна стимулируют всасывание кальция из кишечника, что способствует снижению общего периферического сосудистого сопротивления, а, следовательно, и артериального давления [56]. В-четвертых, под действием пищевых волокон снижается уровень холестерина и ЛПНП в крови из-за усиления экскреции желчных кислот, уменьшения всасывания жиров в кишечнике и подавления синтеза холестерина в печени под влиянием короткоцепочечных жирных кислот, попадающих в этот орган из кишечника по воротной вене. В-пятых, потребление пищевых волокон в достаточных количествах способствует уменьшению выраженности системного воспаления, что подтверждается снижением содержания в крови С-реактивного белка и некоторых провоспалительных цитокинов [55, 57]. Эти данные свидетельствуют о прямом воздействии пищевых волокон на механизмы атерогенеза. Доказано, что адек-

ватное потребление пищевых волокон способно предотвращать развитие начальных изменений сосудистой стенки, ассоциирующихся с развитием атеросклероза [58, 59].

Известно также, что многие пищевые волокна являются пребиотиками [60]. Пребиотики – полностью не перевариваемые олиго(сахариды), которые, избирательно ферментируясь, способны оказывать специфическое действие на состав и/или активность кишечной микрофлоры и позитивное действие на здоровье человека в целом [61]. Способствуя росту нормальной микрофлоры кишечника, пищевые волокна также способны существенным образом замедлять скорость развития атерогенеза.

Суточное потребление пищевых волокон должно составлять не менее 25-30 г, причем растворимых волокон должно быть не более 6 г из этого количества. В современных же условиях при «западном» стиле питания из-за употребления рафинированной пищи количество поступающих в организм пищевых волокон не превышает 9 г/сут. [60]. Доказано, что увеличение потребления нерастворимых пищевых волокон хотя бы на 10 г/сут. способно существенным образом уменьшить частоту возникновения и развития многих заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистой системы. Это указывает на необходимость увеличения употребления в пищу свежих фруктов и овощей, а также каш из цельных злаков и цельнозернового хлеба.

Пробиотики: новый способ патогенетического лечения воспаления?

В соответствии с определением, предложенным ВОЗ, пробиотики представляют собой «живые непатогенные микроорганизмы, которые при употреблении внутрь оказывают благоприятное влияние на здоровье человека» [61]. Микроорганизмы считаются пробиотическими, если они отвечают следующим требованиям: достигают кишечника живыми; регулируют или поддерживают баланс нормальной микрофлоры кишечника человека, а также способствуют уменьшению количества патогенных микроорганизмов в кишечнике. К

пробиотикам относят различные виды лактобактерий, бифидобактерий, некоторые виды бактерий, не образующих молочную кислоту, а также некоторые виды грибов, например *Saccharomyces boulardii*, которые не обитают в кишечнике в физиологических условиях [62]. Кстати, при приеме внутрь далеко не все пробиотические микроорганизмы достигают кишечника жизнеспособными из-за повреждающего действия желудочного сока. Тем не менее, установлено, что при попадании даже погибших пробиотических микроорганизмов в кишечник цитозин-фосфат-гуанозинового последовательности их ДНК способны распознаваться антигенпрезентирующими клетками и вызывать специфические эффекты.

Вопросы использования пробиотиков в схеме комплексного лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы пока мало изучены. Основное внимание исследователей привлекало изучение влияния ферментированных пробиотиками молочных продуктов на величину артериального давления. Показано, что потребление в течение 4 недель пациентами, страдающими I ст. артериальной гипертензии, лиофилизированного ферментированного лактобактериями молока, способствовало снижению САД и ДАД в среднем на 11,2 и 6,5 мм рт. ст., соответственно [63]. Отчасти гипотензивное действие кисломолочных продуктов объясняется присутствием в их составе пептидов, подавляющих активность АПФ [64]. Однако имеются основания полагать, что пробиотики могут модулировать функциональную активность клеток иммунной системы и снижать выраженность системного воспаления низкой интенсивности [65], а значит, и замедлять скорость прогрессирования атеросклероза, представляющего собой, фактически, хроническое воспалительное заболевание. Доказано, что регулярное употребление молочных продуктов с повышенным содержанием пробиотиков, главным образом, различных видов лактобактерий, способствует снижению всасывания холестерина и появлению позитивных сдвигов липидного спектра крови, уменьшению концентрации провоспалительных цитокинов и изменению содержания адипокинов в крови, уменьшению соотношения

между окисленной и восстановленной формой глутатиона, а также замедлению окисления ЛПНП [66-69]. По-видимому, пробиотики способны изменять функциональную активность клеток иммунной системы человека и, таким образом, влиять на интенсивность воспаления, в том числе и в сосудистой стенке. Такое предположение основано на результатах исследования, показывающего высокую скорость прогрессирования атеросклероза у экспериментальных животных-гнотобионтов с нокаутированным геном, ответственным за образование Apo E [70]. Итак, имеются все основания рекомендовать использовать молочные продукты, обогащенные пробиотиками как для профилактики, так и в схеме комплексного лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Фитостеролы и воспаление в сосудистой стенке

Фитостеролы – соединения природного происхождения, содержащиеся в неомыляемой фракции растительных масел, химическая структура которых напоминает структуру холестерина. В организме человека фитостеролы не синтезируются. Их основными источниками являются бобовые, злаки, растительные масла, орехи [71]. При поступлении в организм фитостеролы подавляют всасывание холестерина в кишечнике и существенным образом влияют на характер метаболизма липопротеинов [72-74]. Доказано, что под действием фитостеролов уменьшается содержание общего холестерина и ЛПНП в крови, в то время как содержание ЛПВП существенно не изменяется. Помимо этого, фитостеролы обладают антиоксидантным и противовоспалительным действием, увеличивают выраженность эндотелийзависимой вазодилатации [72-76] и подавляют пролиферацию гладкомышечных клеток аорты, вмешиваясь в процессы регуляции клеточного цикла [77]. То есть, имеющиеся результаты свидетельствуют о возможности фитостеролов эффективно воздействовать на механизмы атерогенеза.

В современных условиях в Западных странах суточное потребление фитостеролов

составляет 200-400 мг, в то время как рекомендуемая норма – 2 г/сут [78]. Кстати, результаты проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, проведенного сравнительно недавно в Греции, свидетельствуют о том, что употребление в течение 4 месяцев пациентами в пищу спредов, обогащенных растительными стеролами, обеспечивающими поступление их в организм в дозе 2 г/сут., сопровождается снижением содержания общего холестерина в плазме крови в среднем на 14%, по сравнению с исходным, холестерина в составе ЛПНП – на 16%, а также снижением концентрации С-реактивного белка, определяемого высокочувствительным методом, в среднем на 17%, по сравнению с исходным. При этом, эффекты, вызываемые растительными стеролами, сопоставимы с таковыми, развивающимися при соблюдении пациентами «средиземноморской диеты». Особенно важно, что под влиянием

фитостеролов достоверно снижается риск развития сердечно-сосудистых катастроф [79].

«Средиземноморская» диета: «дорого» или «эффективно»?

Результаты аналитического обзора современной научной литературы теоретически обосновывают возможность влияния важнейшими компонентами «функциональной пищи» на основные патогенетические механизмы развития атеросклероза: дисфункцию эндотелиоцитов кровеносных сосудов, выраженность системного воспаления и интенсивность воспаления в сосудистой стенке, ремоделирование кровеносных сосудов, нарушения липидного обмена. Установлено, что наиболее богаты такими важными компонентами овощи, фрукты, ягоды, цельные злаки, кисломолочные продукты и морепродукты. Эти продукты питания являются важнейшими состав-



Рис. 1. Рекомендуемое соотношение продуктов питания в еженедельном рационе при соблюдении «средиземноморской» диеты [Oldways Presentation and Exchange Trust. Mediterranean diet pyramid. http://oldwayspt.org/med_pyramid.html].

ными частями «средиземноморской» диеты (рис.) или «диеты для предотвращения артериальной гипертензии» («DASH – Dietary Approaches to Stop Hypertension») [80, 81]. Несмотря на первоначально кажущуюся высокую стоимость «средиземноморской» диеты или DASH, имеются все основания рекомендовать их как экономически выгодные для сохранения здоровья населения. Так, анализ экономических затрат, с одной стороны, на питание 605 приверженцев «средиземноморской» диеты, перенесших первый инфаркт миокарда и придерживающихся таких принципов питания в течение 10 лет, и, с другой стороны, затрат на их обследование и лечение, показал, что стоимость продуктов «средиземноморской» диеты всего лишь на 231 евро превысила таковую «западной» диеты (за 10 лет!, т.е., приблизительно на 23 евро в год), в то время как продолжительность жизни пациентов увеличилась, качество ее возросло, а количество повторных сердечно-сосудистых катастроф достоверно снизилось [82].

Заключение

Таким образом, важнейшие компоненты «функциональной пищи» способны эффективно предупреждать развитие атеросклероза или замедлять скорость атерогенеза, вмешиваясь в основные патогенетические механизмы прогрессирования этой формы патологии. Учитывая тот факт, что начальные морфологические признаки атеросклеротического поражения кровеносных сосудов могут появляться еще в детском возрасте или даже внутриутробно, без каких-либо клинических проявлений, следует как можно раньше воспитывать у детей приверженность принципам «здорового» питания. С этой целью медицинским работникам необходимо более серьезно и в доступной форме проводить разъяснительную работу среди пациентов, объясняя им необходимость включения в свой ежедневный рацион основных компонентов «функциональной пищи» для профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний и уменьшения риска возникновения сердечно-сосудистых катастроф.

Литература

1. Popkin, B. Global nutrition dynamics: the world is shifting rapidly toward a diet linked to with noncommunicable diseases / B. Popkin // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – Vol. 84. – P. 289-298.
2. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century / L. Cordain [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 81. – P. 341-354.
3. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease / A. Mentz [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 169. – P. 659-669.
4. Lindeberg, S. Paleolithic diet as a model for prevention and treatment of Western disease / S. Lindeberg // *Am. J. Hum. Biol.* – 2012. – Vol. 24. – P. 110-115.
5. Marshall, J.R. Nutrition and colon cancer prevention / J.R. Marshall // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2009. – Vol. 12. – P. 539-543.
6. Food intake and social habits in male patient and its relationship to intracytoplasmic sperm injection outcomes / D.P. Braga [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 97. – P. 53-59.
7. Swinbanks, D. Japan explores the boundary between food and medicine / D. Swinbanks, J. O'Brien // *Nature.* – 1993. – Vol. 364. – P. 180.
8. Health Canada. Standards of evidence for evaluating foods with health claims. – 2000. – Fact sheet 1.
9. Generation of cloned transgenic pigs rich in omega-3 fatty acids / L. Lai [et al.] // *Nat. Biotechnol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 435-436.
10. Wu, G. Arginine nutrition and cardiovascular function / G. Wu, C.J. Meininger // *J. Nutr.* – 2000. – Vol. 130, № 11. – P. 2626-2629.
11. Impaired endothelial repair capacity of early endothelial progenitor cells in prehypertension: relation to endothelial dysfunction / G. Giannotti [et al.] // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 55. – P. 1389-1397.
12. L-arginine as a nutritional prophylaxis against vascular endothelial dysfunction with aging / K.S. Heffernan [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 15, № 1. – P. 17-23.
13. Hord, N.G. Dietary nitrates, nitrites, and cardiovascular disease / Hord N.G. // *Curr. Ather. Rep.* – 2011. – Vol. 13. – P. 484-492.
14. Lundberg, J.O. NO-synthase independent NO generation in mammals / J.O. Lundberg, E. Weitzberg // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2010. – Vol. 396. – P. 39-45.
15. Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials / J.Y. Dong [et al.] // *Am. Heart J.* – 2011. – Vol. 162. – P. 959-965.
16. McConell, G.K. Effects of L-arginine supplementation on exercise metabolism / G.K. McConell // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2007. – Vol. 10, № 1. – P. 46-51.
17. Preli, R.B. Vascular effects of dietary L-arginine

- supplementation / R.B. Preli, K.P. Klein, D.M. Herrington // *Atherosclerosis*. – 2002. – Vol. 162, № 1. – p. 1-15.
18. The effect of L-arginine and creatine on vascular function and homocysteine metabolism / E. Jahangir [et al.] // *Vasc. Med.* – 2009. – Vol. 14. – P. 239-248.
19. Manach, C. Polyphenols: food sources and bioavailability / C. Manach // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 79. – P. 727-747.
20. Rice-Evanc, C.A. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids / C.A. Rice-Evanc, N.J. Miler, G. Paganga // *Free Radic. Biol. Med.* – 1996. – Vol. 20. – P. 933-956.
21. Majkova, Z. The role of caveolae in endothelial cell dysfunction with a focus on nutrition and environmental toxicants / Z. Majkova, M. Toborek, B. Henning // *J. Cell. Mol. Med.* – 2010. – Vol. 14, № 10. – P. 2359-2370.
22. Constituent of green tea, epigallocatechin gallate, activates endothelial nitric oxide synthase by a phosphatidylinositol-3-OH-kinase, cAMP-dependent protein kinase-, and Akt-dependent pathway and leads to endothelial-dependent vasorelaxation / M. A. Lorenz [et al.] // *Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279. – P. 6190-6195.
23. Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of Mediterranean diet phytochemicals / M.A. Carluccio [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 622-629.
24. Herman, F. Dark chocolate improves endothelial and platelet function / F. Herman // *Heart*. – 2006. – Vol. 92. – P. 119-120.
25. Ramprasath, V.R. Anti-atherogenic effects of resveratrol / V.R. Ramprasath, P.J.H. Jones // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 64. – P. 660-668.
26. Schewe, T. How do dietary flavanols improve vascular function? A position paper // T. Schewe, Y. Steffen, H. Sies // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2008. – Vol. 476. – P. 102-106.
27. Beauchamp, G.K. Ibuprophen-like activity in extra-virgin olive oil / G.K. Beauchamp // *Nature*. – 2005. – Vol. 437. – P. 45-46.
28. Bengmark, S. Advanced glycation and lipoxidation end products - amplifiers of inflammation: the role of food / S. Bengmark // *J. Parent. Enteral. Nutr.* – 2007. – Vol. 31. – P. 430-440.
29. Yoon, J.H. Molecular targets of dietary polyphenols with antiinflammatory properties / J.H. Yoon, S.J. Baek // *Yonsei Med. J.* – 2005. – Vol. 46. – P. 585-596.
30. Intake of red wine increases the number and functional capacity of circulating endothelial progenitor cells by enhancing nitric oxide bioavailability / P.H. Huang, [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30. – P. 869-871.
31. Resveratrol-induced augmentation of telomerase activity delays senescence of endothelial progenitor cells / X. Wang [et al.] // *Chin. Med. J.* – 2011. – Vol. 124. – P. 4310-4315.
32. Chun, O.K. Daily consumption of phenolics and total antioxidant capacity from fruits and vegetables in the American diet / O.K. Chun // *J. Sci. Food Agric.* – 2005. – Vol. 85. – P. 1715-1724.
33. Martin, K.R. Polyphenols as dietary supplements: a double-edged sword / K.R. Martin, C.L. Appel // *Nutr. Diet. Suppl.* – 2010. – Vol. 2. – P. 1-12.
34. Plourde, M. Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturated fatty acids in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements / M. Plourde, S.C. Cunnane // *Appl. Physiol. Nutr. Metabol.* – 2007. – Vol. 32. – P. 619-634.
35. Soccol, M.C.H. Seafood as functional food / M.C.H. Soccol, M. Oetterer // *Brazil. Arch. Biol. Technol.* – 2003. – Vol. 46. – P. 443-454.
36. Regional differences in hypertensive cardiovascular remodeling between fishing and farming communities in Japan / Y. Yano [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 24. – P. 437-443.
37. Dlugasova, K. Modulation of connexin-43 by ω -3 fatty acids in the aorta of old spontaneously hypertensive rats / K. Dlugasova // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 60, № 3. – P. 63-69.
38. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and direct rennin inhibitors improve electrical remodeling in a model of high human renin hypertension / R. Fisher [et al.] // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 51 (Pt 2). – P. 540-546.
39. N-3 fatty acids and urinary excretion of nitric oxide metabolites in human / W.S. Harris [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1997. – Vol. 65. – P. 459-464.
40. Jayasooriya, A.P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation reduces hypertension in TG/mRen-2/27 rats / A.P. Jayasooriya // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. – 2008. – Vol. 78. – P. 67-72.
41. Long-term treatment with eicosapentaenoic acid augments both nitric oxide-mediated and non nitric oxide-mediated endothelium-dependent forearm vasodilation in patients with coronary artery disease / H. Tagawa [et al.] // *J. Cardiovas. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 33. – p. 633-640.
42. Low-dose docosahexaenoic acid lowers diastolic blood pressure in middle-aged men and women / H.E. Theobald [et al.] // *J. Nutr.* – 2007. – Vol. 137. – P. 973-978.
43. Yin, K. Effect of fish oil feeding on blood pressure and vascular reactivity in spontaneously hypertensive rats / K. Yin, Z.M. Chu, L.J. Beilin // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 1990. – Vol. 17. – P. 235-239.
44. Dietary docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid: emerging mediators of inflammation / R.S. Chapkin, [et al.] // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. – 2009. – Vol. 81. – P. 187-191.
45. de Roos, B. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids: new insights into mechanisms relating to inflammation and coronary heart disease / B. de Roos, Y. Mavrommatis, I.A. Brouwer // *Br. J. Pharmacol.* –

2009. – Vol. 158. – P. 413-428.
46. Fish consumption and risk of sudden cardiac death / C.M. Albert [et al.] // *JAMA*. – 1998. – Vol. 279. – P. 23-28.
47. Ruijter, D.H.M. Incorporated fish oil fatty acids prevent action potential shortening induced by circulating fish oil fatty acids / D.H.M. Ruijter, A.O. Verkerk, R. Coronel // *Front. Physiol.* – 2010. – Vol. 1. – P. 1-5.
48. Antiarrhythmic effects of free polyunsaturated fatty acids in an experimental model of LQT2 and LQT3 due to suppression of early afterdepolarizations and reduction of spatial and temporal dispersion of repolarization / P. Millberg [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2011. – Vol. 8. – P. 1492-1500.
49. Increasing DHA and EPA concentrations prolong action potential durations and reduce transient outward potassium currents in rat ventricular myocytes / H.X. Li [et al.] // *Lipids*. – 2011. – Vol. 46. – P. 163-170.
50. Early impact of prescription omega-3 fatty acids on platelet biomarkers in patients with coronary artery disease and hypertriglyceridemia / V.L. Serebryany [et al.] // *Cardiology*. – 2011. – Vol. 118. – P. 187-194.
51. Reduced thrombin formation and altered fibrin clot properties induced by polyunsaturated omega-3 fatty acids on top of dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention (OMEGA-PCI clot) / G. Gajos [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Res.* – 2011. – Vol. 31. – P. 1696-1702.
52. Harris, W.S. International recommendations for consumption of long-chain omega-3 fatty acids / W.S. Harris // *J. Cardiovasc. Med.* – 2007. – Vol. 8. – Suppl. 1. – P. S50-S52.
53. Bioactive peptides from muscle sources: meat and fish / J.T. Ryan [et al.] // *Nutrients*. – 2011. – Vol. 3. – P. 765-791.
54. Health benefits of dietary fiber / J.W. Anderson [et al.] // *Nutr. Rev.* – 2009. – Vol. 67. – P. 188-205.
55. Lattimer, J.M. Effects of dietary fiber and its components on metabolic health / J.M. Lattimer, M.D. Haub // *Nutrients*. – 2010. – Vol. 2. – P. 1266-1289.
56. Dietary fiber and blood pressure: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials / M.T. Streppel [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165. – P. 150-156.
57. Association between dietary fiber and markers of systemic inflammation in the Women's Health Initiative observational study / Y. Ma [et al.] // *Nutrition*. – 2008. – Vol. 24. – P. 941-949.
58. Dietary fiber intake is inversely associated with carotid intima-media thickness: a cross-sectional assessment in the PREDIMED study / P. Buil-Cosiales, [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 63. – P. 1213-1219.
59. Dietary fiber intake and retinal vascular caliber in the atherosclerosis risk in communities Study / H. Ran [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. – Vol. 86. – P. 1626-1632.
60. Roberfroid, M. Prebiotics: the concept revisited / M. Roberfroid // *J. Nutrition*. – 2007. – Vol. 137. – P. 830S-837S.
61. Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk and Live Lactic Acid Bacteria. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization Expert Consultation Report // *FAO/WHO* 2001.
62. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition / W.H. Holzapfel [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – Vol. 73. – P. 365-373.
63. Aihara, K. Effect of powdered fermented milk with *Lactobacillus helveticus* on subjects with high-normal blood pressure or mild hypertension / K. Aihara // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2005. – Vol. 24. – P. 257-265.
64. Angiotensin-I converting enzyme inhibitory peptides derived from food proteins and their physiological and pharmacological effects / G. Li [et al.] // *Nutr. Res.* – 2004. – Vol. 24. – P. 469-486.
65. Liong, M.T. Probiotics: a critical review of their potential role as antihypertensives, immune modulators, hypocholesterolemic, and perimenopausal treatments / M.T. Liong // *Nutr. Rev.* – 2007. – Vol. 65. – P. 316-328.
66. Effects of *Lactobacillus plantarum* 299v on cardiovascular disease risk factors in smokers / M. Naruszewicz [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2002. – Vol. 76. – P. 1249-1255.
67. Antioxidative probiotic fermented goats milk decreases oxidative stress-mediated atherogenicity in human subjects / T. Kullisaar, [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2003. – Vol. 90. – P. 449-456.
68. Pan, D.D. Characterization of *Lactobacillus fermentum* SM-7 isolated from koumiss, a potential probiotic bacterium with cholesterol-lowering effects / D.D. Pan, X.Q. Zeng, Y.T. Yan // *J. Sci. Food Agric.* – 2011. – Vol. 91. – P. 512-518.
69. Huang, Y. The probiotic *Lactobacillus acidophilus* reduces cholesterol absorption through the down-regulation of Niemann-Pick C1-like 1 in Caco-2 cells // *Br. J. Nutr.* – 2010. – Vol. 103. – P. 473-478.
70. Stepankova, R. Absence of microbiota (germ-free conditions) accelerates the atherosclerosis in Apo E-deficient mice fed standard low cholesterol diet / R. Stepankova // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2010. – Vol. 17. – P. 796-804.
71. Jones, P.J.H. Phytosterols as a functional food ingredients: linkages to cardiovascular disease and cancer / P.J.H. Jones, S.S. AbuMweis // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. – 2009. – Vol. 12. – P. 147-151.
72. Inhibition of cholesterol absorption in rats by plant sterols / I. Ikeda [et al.] // *J. Lipid Res.* – 1988. – Vol. 29. – P. 1573-1582.
73. Dose effects of dietary phytosterols on cholesterol metabolism: a controlled feeding study / S.B. Racette [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 91. – P. 32-38.
74. Plant stanol esters lower LDL cholesterol level in statin-

- treated subjects with type 1 diabetes by interfering the absorption and synthesis of cholesterol / M. Hallikainen [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 21. – P. 473-478.
75. Effect of orange juice and beverage with phytosterols on cytokines and PAI-1 activity / S. Devaraj [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2011. – Vol. 30. – P. 668-671.
76. Supplementation of plant sterols and minerals benefits obese Zucker rats fed an atherogenic diet / T. Vaskonen [et al.] // *J. Nutr.* – 2002. – Vol. 132. – P. 231-237.
77. β -sitosterol inhibits cell cycle progression of rat aortic smooth muscle cells through increases of p21cip21 protein / M.H. Chien [et al.] // *J. Agric. Food. Chem.* – 2010. – Vol. 58. – P. 10064-10069.
78. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels/ M.B. Katan [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2003. – Vol. 78. – P. 965-978.
79. Effect of a plant stanol ester-containing spread, placebo spread, or Mediterranean diet on estimated cardiovascular risk and lipid, inflammatory and haemostatic factors / V.G. Athyros, [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2011. – Vol. 21. – P. 213-221.
80. Symposium on “dietary management of disease”. Session 4. CVD, diabetes and cancer. Evidence for the use of the Mediterranean diet in patients with CHD / P.P. McKeown [et al.] // *Proc. Nutr.Soc.* – 2010. – Vol. 69. – P. 45-60.
81. The effect of dietary patterns on estimated coronary heart disease risk: results from Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trial / S.T. Chen [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* – 2010.- Vol. 3. – P. 484-489.
82. Dalziel, K. A Mediterranean diet is cost-effective in patients with previous myocardial infarction / K. Dalziel, L. Segal, M.A. de Lorgeril // *J. Nutr.* – 2006. – Vol. 136. – P. 1879-1885.

*Поступила 17.05.2012 г.
Принята в печать 05.09.2012 г.*

© ГОРОДЕЦКАЯ И.В., 2012

РОЛЬ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ В ФОРМИРОВАНИИ ОТВЕТНОЙ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

ГОРОДЕЦКАЯ И.В.

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

Резюме. Длительное скученное содержание крыс (по 18 особей в клетках размером 20×30×40 см в течение 3 месяцев) вызывает, с одной стороны, адаптивные сдвиги (увеличение относительной массы надпочечников, повышение концентрации в крови глюкозы, общего белка, липидов), напряжение адаптационных механизмов (возрастание кортикостероид/инсулинового коэффициента, вызванное увеличением содержания кортикостероидов и падением - инсулина в крови), а с другой стороны, изменения, имеющие характер повреждения (язвенные повреждения слизистой оболочки желудка, снижение относительной массы селезенки и тимуса, физической выносливости крыс, их гибель). Гипотиреоз (внутрижелудочное введение 1,2 мг/100 г массы мерказолила в течение 14 дней, затем в половинной дозе) снижает, а близкие к физиологическим дозы тироксина (3 - 5 мкг/кг массы в течение 28 дней, затем в половинной дозе) повышают устойчивость организма к хроническому стрессовому воздействию. Обсуждаются механизмы защитного эффекта йодсодержащих тиреоидных гормонов при хроническом стрессе.

Ключевые слова: *йодсодержащие тиреоидные гормоны, хронический стресс.*

Abstract. The long crowded keeping of rats (18 animals in cages sized 20×30×40 cm within 3 months) causes, on the one hand, adaptive changes (increase in relative weight of adrenal glands, concentration increase of glucose, total protein, lipids in blood), tension of adaptive mechanisms (increase of the corticosteroid / insulin ratio, caused by increase in the concentration of corticosteroids and decrease of insulin concentration in blood), and on the other hand, changes having the character of a damage (ulceration of gastric mucosa, decrease in relative weight of the spleen and the thymus, physical endurance of rats, their death). Hypothyroidism (intra-gastric introduction of 1,2 mg/100 g of mercazolil per body weight within 14 days, then in half dose) decreases, whereas near-physiological thyroxin doses (3-5 mkg/kg per body weight within 28 days, then in half dose) enhance the organism's resistance to chronic stress influence. Mechanisms of protective action of iodine-containing thyroid hormones under chronic stress are discussed.

В предыдущих исследованиях доказано важное значение йодсодержащих тиреоидных гормонов в организации стресс-

реакции организма при остром действии экстремальных факторов. Однако, в реальных условиях на организм, как правило, оказывается хроническое стрессовое воздействие. Цель настоящей работы – установить роль йодсодержащих гормонов щитовидной железы в реакции организма при хроническом стрессе.

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра нормальной физиологии, тел. 8 (0212) 37-07-54, 24-08-92 – Городецкая И.В.

Влияние хронического стрессового воздействия на тиреоидный статус

Хронический стресс, моделируемый длительным скученным содержанием крыс (по 18 особей в клетках размером 20x30x40 см в течение 3 месяцев), сопровождается первоначальным уменьшением уровня в крови общих и свободных трийодтиронина и тироксина и регуляторно обусловленным повышением концентрации тиреотропного гормона. В последующем содержание трийодтиронина не изменяется, а тироксина – падает. Несмотря на это, уровень тиреотропного гормона не повышается.

Указанные изменения зависят от тиреоидного статуса организма: гипотиреоз (внутрижелудочное введение 1,2 мг/100 г массы мерказолила в течение 14 дней, затем в половинной дозе) их усугубляет, тогда как близкие к физиологическим дозы тироксина (3 - 5 мкг/кг массы в течение 28 дней, затем в половинной дозе) - существенно ограничивают [1].

Влияние экспериментального гипотиреоза и введения малых доз тироксина на выраженность стресс-реакции при длительном стрессовом воздействии

Вместе с тем хроническое стрессовое воздействие вызывает изменения относительной массы органов-маркеров стресса, гормонального (кортикостероидов и инсулина) и метаболического (углеводов, общего белка, липидов) профилей крови, ulcerацию слизистой оболочки желудка, снижение физической выносливости и гибель животных [2].

При стрессировании гипотиреоидных животных не происходит адекватного усиления катаболизма углеводов и жиров и снижается уровень белков в крови, что нарушает энергетическое и пластическое обеспечение адаптационных реакций и служит одной из причин падения устойчивости таких крыс к стрессу [2]. Это является следствием исключения при гипотиреозе стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на метаболизм [3],

«выключения» наблюдавшейся при стрессе у эутиреоидных животных реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, судя по снижению по сравнению с указанной группой содержанию кортикостероидов у них в крови, а также результатом более низкой сывороточной концентрации инсулина, связанной с угнетением белкового синтеза при гипотиреозе.

С другой стороны, при стрессе у животных, получавших малые дозы тироксина, изменения относительной массы надпочечников, селезенки, тимуса, метаболического и гормонального профилей крови были менее выраженными, чем у интактных крыс в этих условиях. Ограничение интенсивности стресс-реакции позволяет полагать, что йодсодержащие гормоны щитовидной железы переводят на качественно новый уровень работы систему, ответственную за адаптацию, - как в ее центральном звене, что проявляется снижением напряженности стресс-синдрома, так и в периферическом, что увеличивает устойчивость органов к избытку катехоламинов и повышает эффективность использования энергетических и пластических ресурсов, мобилизованных общим адаптационным синдромом, в тканях, непосредственно реализующих адаптационную реакцию.

В пользу последнего предположения свидетельствуют данные о накоплении в клетках митохондриальных структур, как это было показано в миокарде при введении малых доз тиреоидина [4], о стимулирующем воздействии тиреоидных гормонов на все виды обмена веществ: белковый [5, 6], углеводный [7], липидный [8], на активность лизосомальных ферментов [9] и общий путь катаболизма белков, жиров и углеводов - цикл трикарбоновых кислот, интенсивность реакций которого тиреоидные гормоны увеличивают за счет изменения скорости биосинтеза дегидрогеназ трикарбонового цикла и за счет кинетических механизмов [10].

На наличие центральных механизмов действия тиреоидных гормонов, помимо зарегистрированного нами существенного уменьшения интенсивности стресс-синдрома после введения малых доз тироксина, указы-

вают обнаруженные другими исследователями лимитирование стрессорных увеличения уровня катехоламинов [11] и активации пучковой зоны коры надпочечников [12] под воздействием тиреоидина, наличие ядерных рецепторов к тиреоидным гормонам в центральной нервной системе [13]. Помимо ограничения под влиянием йодтиронинов активации стресс-реализующих систем, обычно наблюдающегося при адаптации к стрессорным ситуациям и уменьшающего повреждение внутренних органов избыточным количеством стресс-гормонов, у животных, получавших тироксин, возможна стимуляция стресс-лимитирующих систем: локальных (простагландиновой [14, 15], аденозинергической [16], антиоксидантной [17, 18] систем, белков теплового шока [19, 20]) и центральных (ГАМК-[21], опиоид-[22], дофамин-[23], серотонин-[24] ергических), а также NO-системы [25], уменьшающей интенсивность стресс-реакции в центральном и периферическом звеньях [26].

Тиреоидные гормоны ограничивают стрессовую реакцию как на её начальном этапе - активации симпатической нервной системы за счет стимуляции тормозных медиаторов головного мозга, так и на последующем – реакции «битвы-бегства», представляющей собой мобилизацию энергетических и пластических ресурсов для обеспечения ими адаптационных реакций организма, в связи с уже отмеченной способностью повышать эффективность их использования, а также с установлением под влиянием йодтиронинов новых гормональных соотношений при стрессе. У животных, получавших тироксин, стрессовая реакция развивается при меньшем уровне кортикостероидов и, напротив, большем, - инсулина, чем у не получавших препарат. Это способствует восстановлению баланса между катаболическими и анаболическими процессами при стрессе.

В отличие от острого стресса, в условиях которого защитная реакция реализуется на основе уже имеющихся механизмов, при хроническом стрессе адаптация связана с необходимостью перестройки соответствующих функциональных систем. При её успешности адаптация оказывается «совершенной». При

отсутствии или недостаточности перестройки адаптация не развивается или оказывается «несовершенной», что приводит к тяжелым последствиям: в наших опытах – изъязвлению слизистой оболочки желудка, уменьшению физической выносливости и гибели животных.

Механизмы участия йодсодержащих гормонов щитовидной железы в формировании ответной реакции организма при хроническом стрессе

Обнаруженное нами защитное действие йодтиронинов в отношении слизистой оболочки желудка, повышение ими физической выносливости животных, снижение их гибели при хроническом стрессе может быть объяснено центральным действием тиреоидных гормонов, ограничивающим стресс-реакцию на уровне головного мозга, и периферическим, повышающим резистентность органов к стрессу, в частности антиоксидантным, лимитирующим чрезмерную активацию перекисного окисления липидов, т.к. данный механизм является ведущим в патогенезе стрессорных повреждений. Антиоксидантный эффект может быть результатом геномного влияния йодтиронинов, приводящего к стимуляции синтеза белков [27], в том числе, возможно, обладающих антиоксидантной активностью – ферментных и неферментных, например, SH-содержащих [28]. Кроме того, имеют значение повышение под воздействием тироксина содержания других неферментных антиоксидантов, в частности α -токоферола [29], витаминов А [30] и Е [31], активности ферментов пентозного пути, приводящего к накоплению в клетках НАДФ·Н, необходимого для образования восстановленной формы глутатионредуктазы и регенерации глутатионпероксидазы [32], а также непосредственные антиоксидантные свойства молекулы тироксина [33], мембранотропное действие тиреоидных гормонов, приводящее к уменьшению содержания основных субстратов перекисного окисления липидов - ненасыщенных жирных кислот [34] и снижению индекса ненасыщенности мембранных липидов [35]. Важную роль

играет и отмеченное выше стимулирующее влияние тиреоидных гормонов на синтез оксида азота [36], имеющего значение в регуляции перекисного окисления липидов, за счет повышения тироксином активности синтазы NO (пропилтиоурацил, напротив, уменьшает активность этого фермента) [37]. Возможно, нормализации свободнорадикального баланса способствует и ограничение снижения концентрации инсулина в крови при стрессе у получавших тироксин животных, поскольку этот гормон также обладает антиоксидантными свойствами, в частности, повышает активность супероксиддисмутазы и каталазы [38].

Важную роль в протекторном эффекте йодтиронинов играет их стимулирующее влияние на общую устойчивость организма. Под последней понимают способность противостоять воздействию экстремальных факторов, реализуемую на основе общебиологического принципа гомеостаза и определяемую состоянием защитных механизмов и приспособительных реакций.

Различают пассивные и активные формы устойчивости. Первые определяются физико-химическими свойствами органов, действованных в адаптации, и не связаны с активными реакциями на воздействие, в отличие от вторых. Кроме того, выделяют специфическую (к определенному фактору) и неспецифическую (к факторам различной природы, в том числе экстремальным) резистентность. В формировании последней установлено важное значение коркового вещества надпочечников – при его недостаточности или после эпинефрэктомии неспецифическая устойчивость падала [39], а введение гормонов коры надпочечников в умеренных дозах, напротив, повышало её [40]. Это связано с адаптивными эффектами кортикостероидов, а также с контролированием ими медиаторных систем - от содержания глюкокортикоидов и их рецепторного связывания зависит активность серотонин-, дофамин-, норадреналин-, глицин-, ГАМК- и холинергических процессов в различных структурах головного мозга [41]. Вместе с тем, в наших опытах показано, что в группе «Мерказолил+стресс» не происходило повышения уровня кортико-

стероидов в крови по отношению к группе «Мерказолил», тогда как в группе «Тироксин+стресс» по сравнению с группой «Тироксин» он увеличивался, причем в меньшей степени, чем в группе «Стресс».

Далее рассмотрим механизмы защитного эффекта йодсодержащих тиреоидных гормонов, вытекающие из анализа литературных данных. Как следует из него, в основе поражения многих тканей, помимо уже описанных активации процессов перекисного окисления липидов и снижения специфической и неспецифической резистентности организма, лежат стимуляция протеолиза, расстройства гемодинамики, нарушения иммунной системы.

Установлено действие тиреоидных гормонов, нормализующее баланс протеазы / ингибиторы: йодтиронины являются физиологическими модуляторами процессов протеолиза в клетках [42].

Известно влияние йодтиронинов на микроциркуляцию - у больных с гипотиреозом развиваются выраженные нарушения в системе терминального кровотока с преобладанием внутрисосудистых и сосудистых изменений в виде распространенных очажков микроаспекта за счет повышения вязкости крови, гематокрита, снижения проницаемости микрососудов с нарастанием «сладж»-феномена в обменном и отводящем звеньях микроциркуляторного русла; терапия (L-тироксином) способствует нормализации микроциркуляторных нарушений: за счет стимуляции синтеза ДНК в капиллярах, происходит рост последних, связанный с ир-регуляцией мРНК основного фактора роста фибробластов и увеличением содержания этого белка, а также пролиферация венозных капилляров [43]. Избыток тиреоидных гормонов стимулирует рост артериол и капилляров, в то время как дефицит йодтиронинов приводит к прогрессирующей потере артериол у крыс [44]. Тироксин повышает соотношение длины и объема артериол и капилляров [45]. Кроме того, тиреоидные гормоны ингибируют киназу легких цепей миозина тромбоцитов, их агрегацию, вызываемую коллагеном, тормозят высвобождение серотонина из них [46]. У пациентов, страдающих первичным гипотиреозом,

ухудшается состояние микроциркуляции и реология крови [47].

Йодтиронины стимулируют иммунную систему организма: тироксин предотвращает уменьшение Т-клеточного лимфопролиферативного ответа при хроническом иммобилизационном стрессе у мышей. Кроме того, он способствует обратному развитию вызванного таким стрессом роста лимфом, как и синтезу интерлейкина-2 и специфическому цитотоксическому ответу против опухолевых клеток. В эти процессы также вовлечены альфа и бета изоформы протеинкиназы С. Т.е. тиреоидные гормоны действуют преимущественно посредством модуляции Т-клеточного иммунитета, подавленного хроническим стрессорным воздействием [48]. В лимфоцитах мышей, подвергнутых хроническому умеренному стрессу, снижен Т-клеточный ответ на конканавалин А и фитогемагглютинин. При этом отмечается снижение уровней трийодтиронина, тироксина и, напротив, возрастание содержания кортикостерона в сыворотке крови. Уменьшение сывороточной концентрации тиреоидных гормонов пропилтиоурацилом приводит к негативным изменениям Т-клеточного ответа. В то же время заместительная терапия тироксином значительно улучшает его. Эти результаты свидетельствуют об отрицательном влиянии хронического стресса на тиреоидную функцию, что в свою очередь нарушает Т-клеточный ответ, и могут помочь выяснить физиологические механизмы, через которые стресс играет важную роль в этиологии многих болезней. Введение тироксина приводит к возрастанию титра аллоантител на ранних стадиях аллоиммунизации у мышей, которым вводили аллогенные лимфоидные клетки, а также к стимуляции лимфоидной пролиферации *in vitro* в смешанной лимфоцитарной реакции. Снижение уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови, вызванное пропилтиоурацилом, наоборот, негативно модулирует клеточный и гуморальный аллоиммунные ответы. Т.е. антигенные стимулы повышают функцию щитовидной железы, что положительно влияет на иммунный ответ [49]. Гипотиреоз снижает функциональные резервы клеток-эффекторов воспаления – нейтро-

филов периферической крови у крыс с острой механической травмой десны, судя по более низким показателям спонтанного и индуцированного НСТ-тестов (спонтанный позволяет оценить кислородзависимую биоцидность нейтрофилов крови, индуцированный – функциональный резерв нейтрофилов) [50]. Тиреоидные гормоны оказывают противовоспалительное действие, регулируя функцию макрофагов [51].

Таким образом, существует тиреоид-иммунная взаимосвязь, интеграция между гипотизарно-тиреоидными гормонами и иммунными факторами, которые обеспечивают эффективность иммунного ответа, как связанного с тимусом, так и периферического.

Гипотиреоз устраняет возможность реализации вышеперечисленных защитных эффектов йодтиронинов, что обуславливает большую выраженность изменений состояния тканей организма при скученном содержании животных, получавших мерказолил.

Необходимо также учесть, что, помимо жизнеобеспечения клетки как биологически дискретной структуры, тиреоидные гормоны являются регуляторами системного действия, т.е. участвуют в комплексных процессах, определяющих функционирование организма как единого целого. В примененной нами модели стресса, когда вероятность конфликтных отношений между животными достаточно велика, важно, что йодтиронины улучшают приобретение и сохранение навыка активного избегания [52].

Заключение

Таким образом, из анализа и обобщения результатов проведенных нами исследований следует, что длительное скученное содержание животных вызывает, с одной стороны, адаптивные сдвиги (увеличение относительной массы надпочечников, повышение концентрации в крови метаболитов), напряжение адаптационных механизмов (возрастание кортикостероид/инсулинового коэффициента, вызванное увеличением содержания кортикостероидов и падением - инсулина в крови), а с другой стороны, изменения, имеющие харак-

тер повреждения (язвенные повреждения слизистой оболочки желудка, снижение относительной массы селезенки и тимуса, физической выносливости крыс, их гибель).

Выраженность обнаруженных изменений зависит от тиреоидного статуса - при стрессе у гипотиреоидных животных, развившемся на фоне более низкой по сравнению с интактными крысами концентрации общих и свободных трийодтиронина и тироксина, отсутствует адекватное усиление катаболизма углеводов и жиров и снижается уровень белков в крови, что является результатом «выключения» реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в ответ на стресс и более низкой концентрации инсулина в крови и нарушает энергетическое и пластическое обеспечение адаптационных реакций.

С другой стороны, при стрессировании животных, получавших малые дозы тироксина, на фоне более высокой, чем у стрессированных без этого гормона, концентрации трийодтиронина и тироксина (общих и свободных фракций) в крови изменения относительной массы надпочечников, селезенки и тимуса, метаболического и гормонального профилей крови, возрастание кортикостероид/инсулинового коэффициента были меньшими, чем у интактных крыс. Это свидетельствует о снижении под влиянием тироксина напряженности стресс-синдрома и может быть связано с ограничением стрессовой реакции на уровне головного мозга и на периферическом уровне.

В результате тироксин повышает резистентность организма к стрессу – уменьшает выраженность повреждения слизистой оболочки желудка, повышает физическую выносливость животных и снижает их гибель.

Зависимость устойчивости организма к хроническому стрессу от уровня йодсодержащих тиреоидных гормонов в крови подтверждают и результаты корреляционного анализа, показывающие прямую корреляцию между ними.

В основе протекторного эффекта тиреоидных гормонов при хроническом стрессе лежат: ограничение активации перекисного окисления липидов за счет повышения активности антиоксидантных систем, снижение

интенсивности стресс-синдрома и повышение общей устойчивости организма.

Данные о возможности реализации защитного эффекта йодсодержащих гормонов щитовидной железы в условиях длительного стрессового воздействия развивают представление об их роли в антистресс-системе организма и о регуляции функций в условиях хронического стресса.

Литература

1. Динамика ответной реакции гипофизарно-тиреоидной системы при хроническом стрессорном воздействии у крыс с интактным и изменённым тиреоидным статусом / И.В. Городецкая [и др.] // Вестник ВГМУ. - 2011. - Т. 10, № 4. - С. 21 - 29.
2. Городецкая, И.В. Влияние тиреоидного статуса на интенсивность стресс-синдрома при хроническом стрессовом воздействии / И.В. Городецкая, Н.А. Корневская // Вестник ВГМУ. - 2010. - Т. 9, № 4. - С. 24 - 33.
3. How the thyroid controls metabolism in the rat: different roles for triiodothyronine and diiodothyronines / M. Maria [et al.] // J. Physiol. - 1997. - Vol. 505, № 2. - P. 529 - 538.
4. Божко, А.П. Стрессорные изменения соотношения площадей или количественного соотношения митохондрий и миофибрилл миокарда и их коррекция тиреоидными гормонами / А.П. Божко, Т.А. Сухорукова, Л.И. Арчакова // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1987. - Т. 103, № 1. - С.27 - 30.
5. Tata, J.R. Looking for the mechanism of action of thyroid hormone // Journal of Thyroid Research. - Vol. 2011 (2011) [Электронный ресурс]. - Режим доступа <http://www.hindawi.com/journals/jtr/2011/730630/>. - Дата доступа 02.03.2012.
6. Cheng, Sh. Multiple mechanisms for regulation of the transcriptional activity of thyroid hormone receptors / Sh. Cheng // Rev. Endocr. Metab. Disorders. - 2000. - Vol. 1, № 1-2. - P. 9 - 18.
7. Casla, A. Increased muscle glucose transporters in hyperthyroidism / A. Casla, A. Rovira, J.L. Dohm // Diabetologia. - 1990. - Vol. 33. - P. 225.
8. Демкин, В. Метаболизм триацилглицеролов / В. Демкин // Питание человека [Электронный ресурс]. - 2011. - Режим доступа: <http://nutriment.ru/metabolism/metabolism-triacylglycerols.php>. - Дата доступа: 31.01.2012.
9. Bouhic, J. Effect of thyroidectomy on rat T-kininogen / J. Bouhic, F. Savoie // Amer. J. Physiol. - 1988. - Vol. 255, № 4. - Pt. 1. - P. E411 - E415.
10. Ещенко, Н.Д. Метаболизм янтарной кислоты при действии высоких доз тироксина / Н.Д. Ещенко, В.А. Вилкова, Л.И. Захарова // Вестн. ЛГУ. Сер. 3. - 1989. - № 1. - С. 54 - 68.

12. Excess thyroid medication and adrenal medullary response to insulin hypoglycemia / D. Leak [et al.] // *J. Endocrinol. Metab.* – 1963. – Vol. 834. – P. 23 – 25.
13. Сухорукова, Т.А. Кардиальный эффект тиреоидных гормонов при иммобилизационном стрессе: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.17 // Т.А. Сухорукова; Минский гос. мед. ун-т. – Минск, 1990. – 24 с.
14. Identification of a novel thyroid hormone receptor expressed in the mammalian central nervous system / C. Tompson [et al.] // *Sci.* – 1987. – Vol. 237. – P. 1610 – 1614.
15. Identification of a mammalian homologue of the fungal Tom70 mitochondrial precursor protein import receptor as a thyroid hormone-regulated gene in specific brain regions / M. Alvarez-Dolado [et al.] // *J. Neurochem.* – 1999. – Vol. 73. – P. 2240 – 2249.
16. Hypothyroidism alters the expression of prostaglandin D2 synthase/beta trace in specific areas of the developing rat brain. / L.F. Garcia-Fernandez [et al.] // *Eur. J. Neurosci.* – 1997. – Vol. 9. – P. 1566 – 1573.
16. Thyroid hormones modulate both adenosine transport and adenosine A1 receptors in rat brain / M.D. Fideu [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 1994. – Vol. 267. – P. 1651 - C1656.
17. Gerenova, J. Oxidative stress and antioxidant enzyme activities in patients with Hashimoto's thyroiditis / J. Gerenova, V. Gadjeva // *Comparative Clin. Pathol.* – 2007. – Vol. 16, № 4. – P. 259 - 264.
18. Status of selenium and antioxidant enzymes of goitrous children is lower than healthy controls and nongoitrous children with high iodine deficiency / B. Giray [et al.] // *Biol. Trace Element Res.* – 2001. – Vol. 82, № 1 - 3. – P. 35 – 52.
19. Значение тиреоидных гормонов в стресс-индуцированном синтезе белков теплового шока в миокарде / И.В. Городецкая [и др.] // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* – 2000. – Т. 130, № 12. – P. 617 - 619.
20. Schneider, J.J. Effect of thyroid hormone on mtHsp70 expression, mitochondrial import and processing in cardiac muscle / J.J. Schneider, D.A. Hood // *J. Endocrinol.* – 2000. – Vol. 165, № 1. – P. 9 - 17.
21. Short-term effects of thyroid hormones on cytoskeletal proteins are mediated by GABAergic mechanisms in slices of cerebral cortex from young rats / A. Zamoner [et al.] // *Cell. Mol. Neurobiol.* – 2006. – Vol. 26, № 2. – P. 209 - 224.
22. Mild thyroid hormones deficiency modifies benzodiazepine and mu-opioid receptor binding in rats / R. Ortiz-Butron [et al.] // *Neuropharmacol.* – 2003. – Vol. 44, № 1. – P. 111 – 116.
23. Bjerke, S.N. Psychiatric and cognitive aspects of hypothyroidism. / S.N. Bjerke, T.S. Bjoro // *Heyerdahl. Tidsskr. Nor. Laegeforen.* – 2001. – Vol. 121, N 20. – P. 2373 - 2376.
24. Tejani Butt, S.M. Time course of altered thyroid states on 5 HT1A receptors and 5 HT uptake sites in rat brain: An autoradiographic analysis / S.M. Tejani Butt, J. Yang, A. Kaviani // *Neuroendocrinol.* – 1993. – Vol. 57. – P. 1011 - 1018.
25. Role of nitric oxide in the reperfusion induced injury in hyperthyroid rat hearts / P. Masullo [et al.] // *Free Radic Res.* – 2000. – Vol. 32, № 5. – P. 411 - 421.
26. Малышев, И.Ю. Стресс, адаптация и оксид азота / И.Ю. Малышев, Е.Б. Манухина // *Биохимия.* – 1998. – Т. 63, № 7. – С. 992 - 1006.
27. Brix, K. Molecules important for thyroid hormone synthesis and action - known facts and future perspectives / K. Brix, D. Fährer, H. Biebermann // *Thyroid Res.* – 2011. – Vol. 4 (Suppl. 1). – S9 – S15.
28. King, M.W. Mechanisms of signal transduction [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.themedicalbiochemistrypage.org/signal-transduction.php>. – Дата доступа: 25.06.2012.
29. Vliv experimentalni hypertyreozu na koncentraci alfa-tokoferolu v krevnim seru, miocardu, kosternim svalu a jatrech u krys / M. Neradilova [et al.] // *Cas. Lec. ces.* – 1978. – Vol. 117, № 9. – P. 264 – 268.
30. Португальская, Е.А. Влияние гормона щитовидной железы на образование витамина А из каротина в организме животных / Е.А. Португальская // *Витамины.* – Киев, 1959. – Гл. 4. – С. 78 – 82.
31. Effect of thyroid function on LDL oxidation / C. Fabrizio [et al.] // *Arteriosclerosis Trombosis Vasc. Biol.* – 1998. – Vol. 18, № 5. – P. 732 – 737.
32. Viherkoski, M. The glucose-6-phosphate dehydrogenase activity (G-6-PD) of the red blood cells in hyperthyroidism and hypothyroidism / M. Viherkoski, B.-A. Lamberg // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1970. – Vol. 25. – P. – 137 – 143.
33. Владимиров, Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
34. Hulbert, A.J. The influence of thyroid hormones on the structure and function of mitochondrial membranes / A.J. Hulbert, M.L. Auger, J.K. Raison // *Biochem. Biophys. Acta.* – 1976. – Vol. 455. – P. 597 – 601.
35. Блюдин, Ю.А. Жирнокислотный состав липидов различных органов крыс при разном уровне тиреоидных гормонов в организме / Ю.А. Блюдин, В.А. Вилкова, Л.И. Захарова // *Вестн. ЛГУ. Сер. 3.* – 1990. – № 3. – С. 50 – 55.
36. Role of nitric oxide in the reperfusion induced injury in the hyperthyroid rat hearts / P. Mazullo [et al.] // *Free Radic. Res.* – May 2000. – Vol. 32, № 5. – P. 411 – 421.
37. Thyroid hormones affect the level and activity of nitric oxide synthase in rat cerebral cortex during postnatal development / Z. Serfozo [et al.] // *Neurochem. Res.* – 2008. – Vol. 33, № 3. – P. 569 - 578.
38. Сальникова, Л.А. Действие инсулина на антиокислительные ферменты и перекисное окисление липидов в эритроцитах / Л.А. Сальникова, Н.В. Мусатова // *Пробл. эндокринологии.* – 1990. – Т. 36, № 2. – С. 32 – 34.
39. Меерсон, Ф.З. Основные закономерности индиви-

- дуальной адаптации / Ф.З. Меерсон // Физиология адаптационных процессов. – М.: Наука, 1986. – С. 10 - 76.
40. Удут, В.В. Адаптивные эффекты дексаметазона при стрессирующих воздействиях / В.В. Удут, Г.А. Попова, Е.В. Бородулина // Бюлл. эксперим. биол. и мед.– 2006. – Т. 142, № 11. – С. 528 – 531.
41. Глюкокортикоидный контроль медиаторных процессов в структурах головного мозга при срочной адаптации / М.Ю. Тайц [и др.] // Физиол. журн. СССР.– 1990. – Т. 76, № 9. – С. 1209 – 1215.
42. Satav, J.G. Thyroid hormones and cathepsin D activity in the rat liver, kidney and brain / J.G. Satav, S.S. Katyare // *Experientia*. - 1981. - Vol. 37. - P. 100 - 102.
43. Tomanek, R.J. Early coronary angiogenesis in response to thyroxine. Growth characteristics and upregulation of basic fibroblast growth factor / R.J. Tomanek, M.K. Doty, A. Sandra // *Circ. Res.* – 1998. – Vol. 82. – P. 857 – 593.
44. Chen, Y. Cardiac myocyte and vascular remodeling in altered thyroid conditions / Y. Chen, M. Gerdes // *Thyroid and heart failure. From pathophysiology to clinics* / G. Iervasi, Pingitore A. / Springer Milan - Milano, 2009.- Ed. 1.- 285 p.
45. *Thyroid and heart failure: from pathophysiology to clinics* / Ed. A. Maseri; A. Pingitore. - Springer Verlag, 2009. - 264 p.
46. Thyroid hormones inhibit platelet function and myosin light chain kinase / Maniya Shigeo [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1989. - Vol. 264. – P. 8575 – 8579.
47. Арсланбекова, А.Ч. Иммунологические показатели при генерализованном пародонтите у больных с первичным гипотиреозом / А.Ч. Арсланбекова, С.А. Абусуев, М.А. Магомедов // Сборник статей по актуальным проблемам кардиологии, стоматологии, патоморфологии, судебно-медицинской экспертизы, онкологии, эндокринологии, фармакологии, педиатрии [Электронный ресурс]. – 2007. - Режим доступа: <http://www.urmj.ru/arhsborn07.htm>. - Дата доступа: 26.05.2010.
48. Involvement of thyroid hormones in the alterations of T-cell immunity and tumor progression induced by chronic stress / L.R. Frick [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 2009. – Vol. 65, № 11. – P. 935 – 942.
49. Propylthiouracil treatment decreases the susceptibility to oxygen radical-induced lung damage in newborn rats exposed to prolonged hyperoxia / M. Rodriguez-Pierce [et al.] // *Pediatr. Res.* – 1994. – Vol. 35. – P. 530 - 535.
50. Вохминцева, Л.В. Функциональная активность нейтрофилов у крыс с воспалительным процессом в пародонте на фоне пониженной функции щитовидной железы / Л.В. Вохминцева // *Стоматология*. – 2009. - № 2 – С. 4 – 7.
51. Costa Rosa, LF, Cury Y, Curi R. Hormonal control of macrophage function and glutamine metabolism / L.F. Costa Rosa, Y. Cury, R. Curi // *Biochem Cell Biol.* – 1991. – Vol. 69, № 4. – P. 309 - 312.
52. Федотова, Ю.О. Влияние гормонов периферических эндокринных желез на процессы поведения, обучения и памяти / Ю.О. Федотова // *Журн. высш. нервн. деятельности*. – 1998. – Т. 48, № 6. – С. 980 – 988.

Поступила 27.06.2012 г.
Принята в печать 05.09.2012 г.

© КОЛБАСОВА Е.А., 2012

РОЛЬ СОСУДОДВИГАТЕЛЬНОЙ И NO – ПРОДУЦИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В РАЗВИТИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

КОЛБАСОВА Е.А.

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

Резюме. В работе исследовано функциональное состояние эндотелия у 23 женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возрастов (контрольная группа), у 54 женщин с хирургической менопаузой (I группа), у 48 - с естественной менопаузой (II группа). Установлено, что у женщин в постменопаузе в отличие от женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возрастов имеет место снижение функциональной активности эндотелиальной системы синтеза монооксида азота, проявляющееся в снижении концентрации стабильных продуктов монооксида азота на 25%, в нарушении вазорегулирующей функции эндотелия сосудов в виде неадекватной (у 60,3% женщин) или парадоксальной (у 9,7% женщин) реакции плечевой артерии на напряжение сдвига.

Ключевые слова: менопауза, дисфункция эндотелия, монооксид азота, эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии.

Abstract. We have investigated the endothelial function in 23 women of late reproductive and premenopausal age (the control group), 54 women with surgical menopause (I group), 48 women with natural menopause (II group). Postmenopausal women, unlike women of late reproductive and premenopausal age were found to have decreased functional activity of endothelial system of nitrogen monoxide synthesis, manifesting itself in the reduction of the concentration of stable products of nitrogen monoxide by 25%, in the disturbance of vasoregulating vascular endothelial function in the form of inadequate (60,3%) or paradoxical (9,7%) reaction of brachial artery to shift tension.

С одной стороны, в последние годы отмечается рост гинекологических заболеваний (доброкачественные опухоли матки и ее придатков, эндометриоз и другие), требующих радикального оперативного вмешательства [4], что приводит к омоложе-

нию контингента женщин с недостаточностью половых гормонов [7]. С другой стороны, предполагающееся значительное увеличение численности пожилого населения приводит к тому, что большинство женщин более трети своей жизни будут проводить, находясь в постменопаузе, которая характеризуется постепенным угасанием функции половых желез. Снижение уровня женских половых гормонов в результате овариэктомии или возрастного угасания функции яичников приводит к раз-

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии. Моб. тел.: +375 (29) 713-77-20, e-mail: lankolb@rambler.ru — Колбасова Е.А.

виту климактерического синдрома [3, 5, 8].

В последнее время большое внимание уделяется изучению роли эндотелия в патогенезе многих заболеваний, в том числе в развитии климактерических нарушений [6, 10]. В отдельных исследованиях представлена важная роль половых гормонов в защите эндотелия [11] и установлено развитие дисфункции эндотелия при снижении содержания эстрогенов в сыворотке крови [2, 13].

Вместе с тем, до настоящего времени недостаточно изучено функциональное состояние эндотелия у женщин с различными типами менопаузы.

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение функционального состояния эндотелия (эндотелийзависимой (ЭЗВД) и эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНЗВД) плечевой артерии, концентрации продуктов деградации монооксида азота (нитратов/ нитритов) в плазме крови) у женщин с хирургической и естественной менопаузой.

Методы

В исследовании приняли участие 125 женщин в состоянии постменопаузы, в том числе 54 – с хирургической (I группа), 48 - с естественной (II группа), имевших клинические и лабораторные (уровень ФСГ в крови более 30 МЕ/л) признаки эстрогенного дефицита. Критериями исключения из исследования явились: сохраненная менструальная функция, артериальная гипертензия II-III степени, ишемическая болезнь сердца, острые инфекционные заболевания. Контрольную группу составили 23 женщины позднего репродуктивного и пременопаузального возрастов.

Показанием к оперативному вмешательству у пациенток I группы явились доброкачественные заболевания матки и придатков (87%), эндометриоз (5,6%), гнойно-воспалительные заболевания органов малого таза (7,4%). Из 54 прооперированных женщин 49 (90,7%) выполнена гистерэктомия с тотальной аднексэктомией, 5 (9,3%) – билатеральная овариэктомия.

На момент обследования средний возраст пациенток I группы составил $50,8 \pm 2,9$ года, II группы - $52,4 \pm 3,4$ года, контрольной группы - $45,6 \pm 3,5$ года.

Средняя длительность хирургической менопаузы составила 1,4 (0,8; 2,0) года, естественной менопаузы – 2,0 (1,0; 3,0) года.

Для оценки степени тяжести климактерического синдрома использовали модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) Куппермана в модификации Е. В. Уваровой [9].

Изучение сосудодвигательной функции эндотелия проводили по методике D. Gelermajer и соавт. [12], используя пробы с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая вазодилатация - ЭЗВД) и нитроглицерином (эндотелийнезависимая вазодилатация – ЭНЗВД) методом доплерографии с применением линейного датчика 7,5 МГц ультразвукового аппарата «FUCUDA».

Определение нитратов и нитритов в плазме крови проводили по методу Грисса в модификации И.С.Веремей и соавторов [1]. Конверсию нитратов в нитриты осуществляли цинковой пылью, обработанной аммиачным комплексом сульфата меди, которую добавляли в пробирку с исследуемой плазмой. За 18 часов до исследования женщинам были отменены препараты, которые могли оказать эндотелиопротективное действие. В течение 6 часов, предшествующих исследованию, запрещались употребление кофе, алкоголя, консервированных продуктов и курение.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0». При этом были использованы модули Basic Statistic/Tables, Nonparametrics. Результаты исследования представляли в виде Me (25%; 75%), где Me – медиана, (25%; 75%) – верхняя и нижняя квартили. При сравнении независимых групп с ненормальным распределением признаков использовался непараметрический U– критерий Манна-Уитни. Для анализа взаимосвязи признаков применяли метод непараметрического корреляционного анализа (ранговая корреляция по Спирмену – R). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Данные о содержании стабильных продуктов деградации монооксида азота (NO_2/NO_3) в плазме крови у женщин контрольной группы, I и II групп приведены на рисунке 1.

Как следует из представленных на рисунке 1 данных, у женщин с хирургической и естественной менопаузой по сравнению с женщинами позднего репродуктивного и пременопаузального возрастов имеет место статистически значимое снижение содержания стабильных продуктов деградации NO в плазме крови. Это, вероятно, обусловлено дефицитом эстрогенов, имеющем место у женщин в постменопаузе.

При этом содержание NO_2/NO_3 претерпевает значительные изменения в зависимости от типа менопаузы.

Медианное значение нитратов / нитритов в плазме крови у женщин с хирургической менопаузой было на 23,9% ниже по сравнению с женщинами контрольной группы ($p < 0,001$) и на 11,3% ниже, чем у женщин с естественной менопаузой ($p < 0,05$). Мини-

мальные уровни продукции метаболитов монооксида азота у пациенток с овариэктомией можно объяснить тем, что эстрогеновый дефицит развивается у них в короткие сроки и более выражен, чем у пациенток с постепенным угасанием функции яичников.

Медиана концентрации стабильных продуктов деградации NO у женщин с естественной менопаузой была на 14,2% ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Поскольку дисфункцию эндотелия сегодня предлагается рассматривать, прежде всего, как нарушение продукции и/или действия NO в эндотелиоцитах, то полученные данные свидетельствуют о развитии дисфункции у пациенток в периоде постменопаузы.

Одним из проявлений дисфункции эндотелия является нарушение его вазорегулирующей функции, то есть уменьшение выработки эндотелийрелаксирующего фактора, и, как следствие, нарушение способности артерий расширяться и обеспечивать при необходимости увеличение кровотока.

Нами проведено исследование вазорегулирующей функции эндотелия сосудов с при-

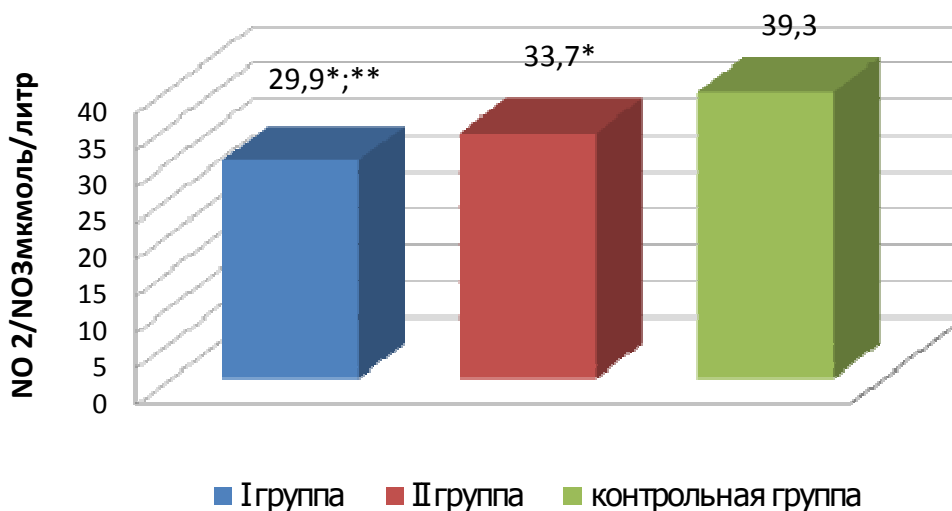


Рис. 1. Содержание стабильных продуктов деградации монооксида азота (NO_2/NO_3) у обследованных женщин. P – вероятность справедливости нулевой гипотезы:
* – статистически значимые ($p < 0,001$) отличия при сравнении с контрольной группой;
** – при сравнении показателя между I и II группами ($p < 0,05$).

менением ультразвука высокого разрешения в пробах с реактивной гиперемией и приемом нитроглицерина у обследованных женщин (табл. 1).

Как видно из данных, представленных в таблице 1, у женщин контрольной группы через 15 секунд после кратковременной окклюзии плечевой артерии имело место увеличение диаметра плечевой артерии на 15,3 (12,4; 21,9)% по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$) и увеличение скорости кровотока на 27,3 (10,8; 38,0)% ($p < 0,01$).

У пациенток с хирургической менопаузой медиана исходного диаметра плечевой артерии была на 5,6% ($p < 0,01$) больше, чем у

женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста. У женщин с естественной менопаузой по сравнению с женщинами контрольной группы исходный диаметр плечевой артерии статистически значимо не отличался ($p = 0,06$). Можно предположить, что у женщин с естественной менопаузой небольшие концентрации эстрадиола оказывают защитное действие на сосуды, предупреждая формирование неointимы, выделение факторов роста и цитокинов. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы блокирует также прогестерон, уменьшая гипертрофию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и фибробластов [11, 14, 27, 28].

Таблица 1

Показатели ЭЗВД и ЭНЗВД у пациенток исследуемых групп (Me (25%; 75%))

Показатели ЭЗВД и ЭНЗВД	Группы пациенток		
	I группа (n=54)	II группа (n=48)	контрольная группа (n=23)
Исходный диаметр плечевой артерии, см	0,36 (0,34; 0,39) $p^* < 0,01$	0,36 (0,34; 0,38) $p^* = 0,06$	0,34 (0,30; 0,36)
Диаметр плечевой артерии при проведении пробы реактивной гиперемии, см	0,38 (0,36; 0,41) $p^* = 0,4$	0,39 (0,37; 0,4) $p^* < 0,001$	0,39 (0,37; 0,43) $p^{**} < 0,001$
Дилатация, вызванная потоком (ЭЗВД) %	6,1 (3,1; 9,3) $p^* < 0,001$ $p^{**} < 0,001$	8,3 (4,3; 12,3) $p^* < 0,001$ $p^{**} < 0,001$	15,3 (12,4; 21,9) $p^{**} < 0,01$
Диаметр плечевой артерии через 15 минут отдыха	0,37 (0,35; 0,40) $p^* < 0,05$	0,36 (0,34; 0,38) $p^* = 0,09$	0,33 (0,30; 0,35)
Диаметр плечевой артерии в пробе с нитроглицерином	0,43 (0,42; 0,48) $p^{**} < 0,001$	0,43 (0,41; 0,46) $p^{**} < 0,001$	0,44 (0,40; 0,48) $p^* < 0,001$
Дилатация, вызванная нитроглицерином (ЭНЗВД) %	20,0 (14,0; 27,2) $p^* = 0,07$	20,1 (16,7; 25,7) $p^* > 0,05$	29,7 (20,6; 32,3)
Исходная скорость кровотока, мм/мин	18,7 (15,0; 22,6) $p^* = 0,86$	19,8 (17,3; 23,6) $p^* = 0,61$	19,3 (15,2; 21,7)
Скорость кровотока при пробе с манжеткой	21,1 (15,0; 24,5) $p^* < 0,05$	23,6 (20,8; 26,5)	24,8 (19,4; 29,1)
Изменения скорости кровотока при реактивной гиперемии, %	9,1 (-2,5; 18,7) $p^* < 0,001$ $p^{**} = 0,005$	10,9 (3,9; 28,8) $p^* = 0,009$ $p^{**} < 0,001$	27,3 (10,8; 38,0) $p^{**} < 0,01$

Примечание: P – вероятность справедливости нулевой гипотезы; * – при сравнении с контрольной группой (U-критерий Манна-Уитни); ** – при сравнении с исходной величиной соответствующего показателя в каждой группе (критерий Вилкоксона).

Через 15 секунд после кратковременной окклюзии сосуда у пациенток I группы произошло максимальное увеличение диаметра плечевой артерии (на 6,1 (3,1; 9,3)%) и скорости кровотока в ней (на 9,1 (-2,5; 18,7)%) по сравнению с исходным состоянием. Однако медианное значение дилатации, вызванный потоком, в этой группе пациенток было в 2,5 раза меньше ($p < 0,001$), а медианное изменение скорости кровотока при реактивной гиперемии – в 3 раза меньше ($p = 0,02$), чем у пациенток контрольной группы.

Показатель эндотелийнезависимой вазодилатации у пациенток с хирургической менопаузой 20,0 (14,0; 27,2)% статистически значимо не отличался от показателя у женщин контрольной группы 29,7 (20,6; 32,3)% ($p = 0,07$). Следовательно, у женщин с хирургической менопаузой отмечается сниженная ЭЗВД при сохраненной ЭЗВД.

У женщин с естественной менопаузой ЭЗВД и скорость кровотока составили 8,3 (4,3; 12,3)% и 10,9 (3,9; 28,8)% соответственно. Медианное значение дилатации, вызванной потоком, в этой группе пациенток было в 1,8 раза меньше ($p < 0,001$), а медианное значение изменения скорости кровотока при реактив-

ной гиперемии – в 2,5 раза меньше ($p < 0,01$), чем у женщин контрольной группы.

После проведения теста с нитроглицерином у женщин II группы выявлено увеличение диаметра плечевой артерии на 20,1 (16,7; 25,7)% по сравнению с исходным состоянием, что свидетельствует о сохранении ЭЗВД.

Таким образом, у пациенток с хирургической и естественной менопаузой при увеличении скорости кровотока после кратковременной окклюзии артериальный сосуд не отвечал адекватным изменением своего диаметра, что свидетельствует о наличии дисфункции эндотелия. Поскольку ЭЗВД сохранена, можно думать о том, что снижение ЭЗВД обусловлено нарушением выработки NO.

Мы исследовали частоту встречаемости эндотелиальной дисфункции в группах обследованных женщин, оценив ее качественный показатель. При этом наличие дисфункции эндотелия регистрировалось при значении ЭЗВД менее 10%. Установлено, что в группе пациенток с хирургической менопаузой нарушение эндотелиальной функции встречалось чаще – в 79,6% случаев, против 60,4% случаев в группе женщин в состоянии естественной менопаузы ($p = 0,03$) (рис. 2).

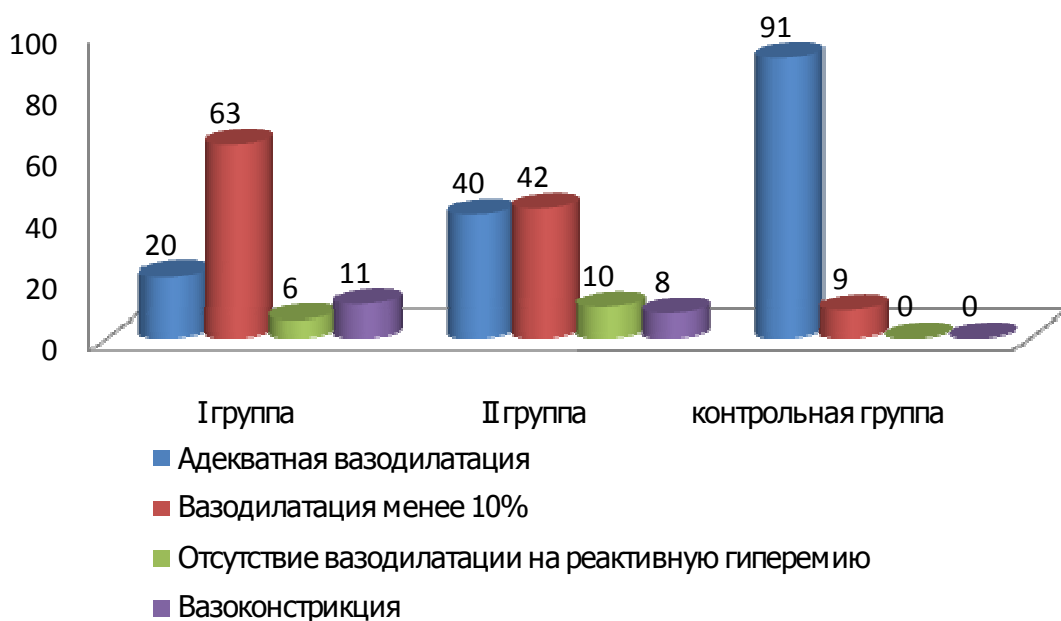


Рис. 2. Частота встречаемости эндотелиальной дисфункции в группах обследованных женщин (по показателю ЭЗВД).

Нами изучена взаимосвязь между возрастом пациенток, длительностью естественной и хирургической менопаузы, степенью выраженности климактерического синдрома и ЭЗВД плечевой артерии. Выявлено наличие статистически значимой умеренной отрицательной корреляционной связи между длительностью хирургической менопаузы и ЭЗВД ($R=-0,41$, $p=0,002$).

Корреляционный анализ между степенью выраженности нейровегетативных проявлений, показателями суммарного модифицированного менопаузального индекса (ММИ) и концентрацией стабильных метаболитов NO в плазме крови показал умеренную обратную зависимость между данными показателями у женщин с хирургической менопаузой ($R=-0,31$, $p<0,05$; $R=-0,30$, $p<0,05$ соответственно), что свидетельствует о более выраженной дисфункции эндотелия у пациенток после овариэктомии.

Заключение

1. У женщин в постменопаузе развивается эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся снижением уровня стабильных продуктов деградации NO и нарушением вазорегулирующей функции эндотелия в виде неадекватной или парадоксальной реакции плечевой артерии на напряжение сдвига при сохраненной эндотелийнезависимой вазодилатации в ответ на нитраты.

2. Выраженность эндотелиальной дисфункции зависит от типа менопаузы; у пациенток, перенесших оперативное вмешательство на органах репродуктивной системы с овариэктомией, статистически значимо ниже, чем у пациенток с естественной менопаузой, содержание стабильных продуктов монооксида азота в плазме крови ($p<0,05$) и статистически значимо чаще отмечается нарушение вазорегулирующей функции эндотелия ($p=0,03$).

3. Тяжесть течения климактерического синдрома коррелирует с концентрацией стабильных метаболитов NO в плазме крови, что свидетельствует о роли дисфункции эндотелия в патогенезе климактерических расстройств.

Литература

1. Веремей, И. С. Модифицированный метод определения NO^3 и NO^2 с помощью цинковой пыли в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди / И.С.Веремей, А.П. Солодков, С.С. Осочук // Дисфункции эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: труды респ. науч.-практ. конф., Витебск, 16–17 ноября 2000 г. / Вит. гос. мед. ун-т, редкол.: А.П. Солодков [и др.]. – Витебск, 2000. – С. 112–115.
2. Гиляревский, С.Р. Современные подходы к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе: роль заместительной гормональной терапии // Сердце. – 2006. – № 7 (31). – С. 340–344.
3. Григорян, О.Р. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. Альтернативные и дополнительные методы терапии в климактерии / О.Р. Григорян, Е.Н. Андреева // Consilium Medicum. Гинекология. – 2011. – Т. 13, №3. – С. 215–220.
4. Патология вегетативно-сосудистых пароксизмов (приливы) у женщин в период менопаузы и механизм действия бета-аланина / О.А. Громова [и др.] // Новая клиничко-фармакологическая концепция. Гинекология. – 2010. – №2. – С. 29–36.
5. Занько, Ю.В. Современный взгляд на проблемы хирургической менопаузы / Ю.В. Занько // Охрана материнства и детства. – 2003–2004. – № 4–5. – С.172–176.
6. Хирургическая менопауза: пособие для врачей / под ред. В.И. Кулакова [и др.]. – М., 2003. – 40 с.
7. Манухина, Е.Б. Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия / Е.Б. Манухина, И.Ю. Малышев // Вестн. ВГМУ. – 2003. – Т.2, №2. – С.5–7.
8. Цветкова, Т.П. Новые подходы к лечению женщин с тяжёлыми проявлениями климактерического синдрома в постменопаузе // Клинич. геронтология. – 2009. – №12. – С. 30–33.
9. Endothelial dysfunction and dysfunction testing find clinical relevance / J.E. Deanfield [et al.] // Circulation. – 2007. – № 115. – P. 85–95.
10. 17β -estradiol inhibits voltage-dependent L-type Ca^{2+} currents in aortic smooth muscle cell / T. Nakajima [et al.] // Eur J Pharmacol. – 1995. – №77. – P.625–635.
11. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340, N 8828. – P. 1111–1115.
12. Rivera, C.M. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy/ C.M. Rivera, B.R. Grossardt, D.J.Rhodes // Menopause. – 2009. – № 16. – P.15–23.

Поступила 06.07.2012 г.

Принята в печать 05.09.2012 г.

© ГУСАКОВА Е.А., ГОРОДЕЦКАЯ И. В., 2012

ВЛИЯНИЕ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА СИСТЕМУ ПРОТЕОЛИЗА

ГУСАКОВА Е.А.*, ГОРОДЕЦКАЯ И. В.**

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра общей и физколлоидной химии,*
кафедра нормальной физиологии***

Резюме. Проведен анализ литературных данных с целью выявления влияния йодсодержащих гормонов щитовидной железы на состояние системы протеолиза. Установлено, что изменение уровня йодсодержащих тиреоидных гормонов в организме вызывает лизосомальную дисфункцию. Определены возможные механизмы такого воздействия – влияние на: 1) процессы перекисного окисления липидов; 2) строение и функциональное состояние печени; 3) холино- и адренореактивные структуры. Установление данного эффекта йодсодержащих тиреоидных гормонов открывает новый аспект их антистрессового действия.

Ключевые слова: тиреоидные гормоны, система протеолиза.

Abstract. The analysis of literature data was made to determine the effect of iodine-containing thyroid hormones on the status of the system of proteolysis. The change in the level of iodine-containing thyroid hormones in the body was found to cause lysosomal dysfunction. The possible mechanisms of this effect were also determined – the impact on: 1) lipid peroxidation processes; 2) the structure and function of the liver; 3) choline- and adrenoactive structures. The determination of this effect of iodine-containing thyroid hormones reveals a new aspect of their anti-stress action.

Для выявления механизмов формирования резистентности и адаптации организма к действию факторов окружающей среды важное значение имеет изучение эндогенных регуляторных белков. Они принимают участие в регуляции многих функций организма, что объясняет значительный теоретический и практический интерес к этому вопросу. Эндогенная природа таких белков дает объективную возможность их практического использования в медицине для коррек-

ции функциональных сдвигов при экстремальных воздействиях [И.П. Ашмарин, 1984].

Имеются отдельные работы, доказывающие роль йодсодержащих тиреоидных гормонов (ЙТГ) в защите организма от стрессовых повреждений, в возникновении и развитии которых принимают участие протеолитические ферменты [Л.В. Анисимова и соавт., 2011].

ЙТГ ограничивают стрессорные нарушения ультраструктуры интактного, гипертрофированного и пережившего инфаркт сердца [А.П. Божко, Т.А. Сухорукова, Л.И. Арчакова, 1987; А.П. Божко, Т.А. Сухорукова, 1990], его сократительной функции [А.П. Божко, Т.А.

Адрес для корреспонденции: 210014, г. Витебск, ул. Воинов-Интернационалистов, 3–5–55. Моб. тел.: +375 (29) 512–40–15 – Гусакова Е.А.

Сухорукова, Л.И. Арчакова, 1987; А.П. Божко, Т.А. Сухорукова, 1989], коронарного кровообращения [А.П. Божко, А.П. Солодков, 1990]. Кроме того, ЙТГ повышают резистентность организма к острому действию различных стрессоров – теплового [И.В. Городецкая, 2000], холодого [A. Breui, V.A. Galton, 1978; И.В. Городецкая, 2004], гипоксического [Ф.И. Фурдуй, 1986], геморрагического [H.L. Gallick, C.E. Lucas, 1987], функционального [А.П. Божко, Г.М. Прусс, 1986].

В то же время, гипотиреоз снижает устойчивость сердца и организма к стрессу [А.П. Божко и соавт., 1990] и исключает защитное действие адаптации к иммобилизации [А.П. Божко, А.П. Солодков, 1990], теплу [И.В. Городецкая, 2000] и холоду [А.П. Божко, И.В. Городецкая, 1996], а также ограничивает социально-психологическую адаптацию [S.A. Igumnov, V.V. Drozdovich, V.F. Minenko, 1998].

Тем не менее, роль гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в ответных реакциях на действие различных стрессоров изучена существенно меньше, чем гипоталамо-гипофизарно-адренортикаральной и симпатoadреналовой [А.А. Филаретов, Т.Т. Подвигина, Л.П. Филаретова, 1994; О.И. Кириллов, 1994; В.Н. Васильев, В.С. Чугунов, 1985]. Характер связи этих систем определен как генетически [S.L. Lightman, 2008; Т.А. Кокс, 1981], так и функциональной деятельностью образующих их желез [Ю.А. Сидоров, 1994; В.Е. Кузьмина, 2003; В.Е. Кузьмина, Н.С. Осипова, Е.В. Суркина, 2005].

Дальнейшее изучение ЙТГ в антистресс-системе организма приобретает особую актуальность в настоящее время в связи с тем, что по распространенности тиреоидная патология занимает первое место среди хронических неинфекционных заболеваний, особенно в Республике Беларусь, большая часть территории которой подверглась радиоактивному загрязнению в результате аварии на ЧАЭС [М.Герменчук, 2001].

Цель работы – проанализировать влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на состояние системы протеолиза и раскрыть его механизмы.

Тиреогормоны и протеолиз

ЙТГ обеспечивают наиболее энергоемкие процессы в организме: рост и развитие [1,2], тканевую и клеточную дифференцировку [3,4], реакции на стресс [5], теплопродукцию [6] и др. Для осуществления этих процессов требуется наличие свободных аминокислот, содержание которых повышается при активации протеолиза.

Установлено, что изменение тиреоидного статуса влияет на активность протеиназ и их ингибиторов.

При тиреотоксикозе была отмечена резкая активация протеолитических процессов в крови [7]. При гипертиреозе, вызванном внутрибрюшинным введением L-тироксина (Т4) (50 мкг/кг массы в течение 10 дней), в скелетных мышцах и миокарде крыс наблюдалось увеличение неседиментируемой активности катепсина D на 102% и 233% соответственно. Седиментируемая активность катепсина D возрастала в скелетных мышцах на 145%, в миокарде – на 183%. Седиментируемая и неседиментируемая активность катепсина D в печени изменялась незначительно [8]. Повышение общей активности катепсина D (на 63%) было обнаружено в печени крыс при гипертиреозе, вызванном подкожной имплантацией 2 мг Т4 на 3 недели [9]. У гипотиреотомированных крыс, ежедневно получавших трийодтиронин (Т3) (200 мг/100 г массы тела в течение 6 дней), увеличивалась активность катепсинов D и В в печени и скелетной мышце, тогда как в сердце и почках изменения были несущественными [10]. При скормливаниях песцам Т4 (50 мкг на животное с чередованием 5-дневных периодов введения с 5-дневными перерывами в течение 3 недель) удельная активность катепсина D (в пересчете на мг белка) увеличивалась только в печени и почках (на 28% и 33%). Общая активность катепсина D (в пересчете на вес ткани) и его удельная активность в других органах не изменялись. Общая и удельная активность катепсина В снижалась только в селезенке (на 38% и 42%). В лизосомальных фракциях сердца и мышц удельная активность катепсина D положительно коррелировала с содержа-

ем Т4 в крови, что свидетельствует о важной роли ЙТГ в регуляции протеолиза в этих тканях [11].

Трипсинпротеолитическая активность в крови крыс при интрагастральном введении Т3 (30 мкг/кг в течение 20 дней) увеличивалась на 39% [12]. Экспериментальный гипертиреоз у крыс, вызванный ежедневным внутрибрюшинным введением Т3 (100 мг/100 г массы тела в течение 3 дней), повышал активность катепсина L в скелетной мышце на 40% [13].

Активность ингибиторов протеолитических ферментов при гипертиреозе также изменялась. Так, активность α 1-АТ, являющегося основным ингибитором сериновых протеиназ, в крови гипертиреоидных пациентов увеличивалась [14]. У крыс при введении Т3 (интрагастрально в течение 20 дней в дозе 30 мкг/кг) активность α 1-АТ в крови также повышалась – на 31% [12].

При гипотиреозе, вызванном ежедневным интрагастральным введением крысам мерказолила (25 мг/кг в течение 20 дней), трипсинподобная активность в крови уменьшалась на 23% [12]. Активность же катепсина D при гипотиреозе (введение per os мерказолила в дозе 25 мг/кг в течение 20 дней) увеличивалась в крови крыс, тогда как в тканях десны – не отличалась от контроля [15]. В печени тиреоидэктомированных крыс активность катепсина D уменьшалась (на 37%) [9]. При скормливания песцам мерказолила (0,005 г ежедневно в течение трех недель) активность катепсина D (в пересчете на 1 г ткани) снижалась: в почках – на 21%, в селезенке на – 22%, в мышцах – на 58%. Удельная активность катепсина D (в пересчете на 1 мг белка) уменьшалась только в мышечной ткани – на 54%. При другой модели гипотиреоза (скармливание песцам 0,005 г мерказолила с чередованием 5-дневных периодов введения с 5-дневными перерывами в течение 3 недель) активность катепсина D уменьшалась: в печени – на 22%, в почках – на 24%, в селезенке – на 31%. Общая активность катепсина B в сердце, напротив, повышалась – на 95%, как и его удельная активность: в печени – на 71%, в почках на – 193% и в сердце – на 166% [11].

Активность ингибиторов протеиназ в крови при гипотиреозе изменялась разнонаправленно. Так, активность α 2-МГ, способного ингибировать все известные классы пептидаз, в крови гипотиреоидных пациентов возрастала [14]. Активность же α 1-АТ при ежедневном интрагастральном введении мерказолила крысам (25 мг/кг в течение 20 дней) – снижалась (на 15%) [16].

Таким образом, изменение уровня ЙТГ в крови неоднозначно влияет на систему протеиназы/ингибиторы. Так, при гипертиреозе, как правило, происходит увеличение активности протеолитических ферментов и их ингибиторов в крови и тканях, тогда как при гипотиреозе изменение баланса системы протеолиза имеет тканевую специфичность.

Механизмы влияния йодсодержащих тиреоидных гормонов на лизосомальную дисфункцию

Возможными механизмами воздействия ЙТГ на систему протеиназы/ингибиторы является их влияние на: 1) перекисное окисление липидов (ПОЛ); 2) структуру и функциональную активность печени; 3) холино- и адренореактивные системы.

1. Перекисное окисление липидов.

Рассмотрим первый механизм. Продукты ПОЛ вызывают: повреждение целостности мембран лизосом [17] и выход протеиназ в кровяное русло, нарушение структуры белков [18] и увеличение поступления Ca^{2+} внутрь клетки [19]. Два последних фактора активируют протеолитические ферменты.

При гипертиреозе интенсивность ПОЛ изменялась неоднозначно. Некоторые исследователи отмечали ее снижение: в печени (при гипертиреозе, вызванном введением мышам в питьевой воде 0,0012% раствора Т4 в течение 4-5 недель) [20] и в мозге (энтрагастральное введение крысам Т4 в дозе 50 мкг/кг в течение 14 суток вызывало уменьшение содержания малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) на 34% и 30%) [21]. Другие авторы, напротив, отмечали повышение интенсивности ПОЛ: в печени и крови

после интрагастрального введения крысам Т3 (30 мкг/кг в течение 20 дней) концентрация ДК увеличивалась на 45% и 32%, МДА – на 21% и 31%, оснований Шиффа – на 66% и 37% соответственно [16]. Также уровень МДА повышался в крови (при пероральном введении Т4 в дозах 50 мг/кг и 75 мг/кг в течение 6 недель) [22] и печени крыс (ежедневные подкожные инъекции Т4 в дозе 0,3 мг/кг в течение 12 дней) [23].

Разнонаправленно изменялась и активность антиоксидантных ферментов при гипертиреозе. Одни авторы обнаружили увеличение активности глутатионпероксидазы (ГП) и глутатионредуктазы (ГР) в печени, сердце и сыворотке крови крыс [24], повышение активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ) в печени (ежедневные подкожные инъекции Т4 в дозе 0,3 мг/кг в течение 12 дней) [23], увеличение активности ГР на 21% и снижение активности СОД на 11% в мозге (интрагастральное введение Т4 в дозе 50 мкг/кг в течение 14 суток) [21]. Другие исследователи, напротив, установили снижение активности СОД, ГП и ГР в сердце и почках крыс (пероральное введение Т4 в дозе 75 мг/кг в течение 6 недель) [22] и в крови гипертиреоидных пациентов [25].

Уровень неферментативного антиоксиданта – восстановленного глутатиона (GSH) при гипертиреозе также изменялся неодинаково. Одни авторы обнаруживали его увеличение – в печени, сердце и сыворотке крови гипертиреоидных крыс [24]. Другие, напротив, зарегистрировали либо его уменьшение – в печени крыс (ежедневные подкожные инъекции Т4 в дозе 0,3 мг/кг в течение 12 дней) [23] и в крови гипертиреоидных пациентов [25], либо отсутствие его изменения – в печени гипертиреоидных мышей (скармливание 0,0012% раствора Т4 в питьевой воде в течение 4-5 недель) [20].

Угнетение функции щитовидной железы также неоднозначно изменяет интенсивность ПОЛ. Так, в печени крыс концентрация МДА либо снижалась (на 27%) (ежедневный пероральный прием 0,02% раствора пропилтиоурацила в течение 14 суток) [21], либо увеличивалась (внутрибрюшинное введение 5 мл/

кг пропилюрацила в течение 15 дней) [23], либо не изменялась (интрагастральное введением 25 мг/кг мерказолила в течение 20 дней) [16].

Активность антиоксидантных ферментов при гипотиреозе тоже изменялась разнонаправленно. Обнаружено снижение активности СОД в печени крыс на 14%, ГП – на 22%, КАТ – на 60% (ежедневное внутрижелудочное введение тиамазола в дозе 2,5 мг/100 г в течение 3 недель) [26]. Уменьшение активности указанных ферментов происходило и в крови гипотиреоидных пациентов [25]. При другой модели гипотиреоза у крыс (ежедневный пероральный прием 0,02% раствора пропилтиоурацила в течение 14 суток) изменение активности антиоксидантных ферментов зависело от вида ткани: в печени активность СОД, ГП и ГР снижалась – на 43%, 12% и 31%, а активность КАТ не изменялась; в мозге активность СОД и ГП уменьшалась на 11% и 20%, а КАТ и ГР – повышалась на 15% и 13% [21]. Некоторые авторы наблюдали увеличение активности СОД и КАТ в печени (внутрибрюшинное введение крысам пропилюрацила 5 мл/кг в течение 15 дней) [23]. Другие – не находили достоверных изменений в активности КАТ в печени крыс (интрагастральное введением мерказолила (25 мг/кг) в течение 20 дней) [16].

При гипотиреозе также уменьшался и уровень GSH, как это было обнаружено в печени крыс после внутрибрюшинного введения пропилюрацила (5 мл/кг в течение 15 дней) [23].

При исследовании содержания продуктов ПОЛ и ферментов антиоксидантной защиты в динамике развития экспериментального гипотиреоза были обнаружены его фазные изменения. После 2 недель применения мерказолила (внутрижелудочно в дозе 10 мг/кг) в крови крыс содержание ДК увеличивалось на 93%, а концентрация МДА и активность антиоксидантных ферментов не изменялись. После 4 недель концентрация ДК в повышалась 5 раз, МДА – на 44%, активность СОД и КАТ снижалась на 62% и 22%, содержание альфа-токоферола (α ТФ) не изменялось. После 4 месяцев концентрация ДК возрастала в

5,7 раза, МДА – на 73%, активность антиоксидантных ферментов уменьшалась: СОД – на 69%, КАТ – на 33%. Содержание α ТФ падало на 36% [27]. При гипотиреозе, вызванном внутрижелудочным введением крысам мерказолила (1,2 мг/100 г массы тела в течение 14 дней, затем – в половинной дозе), после 1 месяца интенсивность ПОЛ в периодонте уменьшалась: содержание ДК снижалось на 29%, МДА – на 32%. После 2 месяцев гипотиреоза концентрация ДК была меньше контроля на 9%, МДА и скорость ПОЛ – не отличались от контроля. Трехмесячное введение тиреостатика вызывало увеличение уровня ДК на 45%, МДА – на 29%, скорости ПОЛ – на 20%. Активность антиоксидантных ферментов снижалась: СОД – на 9, 23 и 31%, КАТ – на 6, 14 и 23% после 1, 2 и 3 месяцев гипотиреоза соответственно [28].

Уменьшение интенсивности ПОЛ при гипотиреозе связано с: 1) снижением концентрации основных субстратов ПОЛ – ненасыщенных жирных кислот, как это было показано, например, в печени мышей, которым скармливали 0,05% раствор пропилурацила в питьевой воде в течение 4-5 недель [20], и в крови пациентов с гипотиреозом [29]; 2) метаболической депрессией – снижением скорости обменных процессов [30]; 3) падением индекса ненасыщенности мембранных фосфолипидов в печени у тиреоидэктомированных животных [31].

Таким образом, интенсивность ПОЛ и состояние антиоксидантной системы зависят от тиреоидного статуса организма, однако эта связь не может быть определена однозначно. Она зависит от дозы ЙТГ или продолжительности и выраженности гипотиреоза, с одной стороны, и от объекта исследования, с другой.

2. Строение и функциональная активность печени.

Второй механизм влияния ЙТГ на лизосомальный аппарат – их действие на структуру и функцию печени.

Установлено, что нарушение функции щитовидной железы изменяет гистологическое строение указанного органа.

Так, обнаружено появление очагов деструкции в виде разрушения цитолеммы гепатоцитов, кариолизиса при гипотиреозе, вызванном: внутрижелудочным введением мерказолила кроликам (2,5 мг/100г массы тела в течение 28 дней) [32], ежедневным введением с питьевой водой крысам 0,005% раствора мерказолила в течение 2 месяцев [33]. В последнем случае отмечались также потеря балочной структуры печеночной дольки и белковая дистрофия паренхимы.

Введение крысам перорально с кормом мерказолила (10 мг/кг ежедневно в течение 8 недель) сопровождалось увеличением количества активированных клеток Купфера, что свидетельствует об активации фагоцитарной функции системы печеночных макрофагов, удаляющих некротические массы [34]. При внутрижелудочном введении крысам мерказолила (20 мг/100 г массы тела в течение 14 суток) выявлено, что повреждения распространяются и на субклеточные структуры (митохондрии и лизосомы), что, в свою очередь, сопровождается освобождением большого количества гидролитических ферментов [35].

Значительным изменениям при гипотиреозе подвергается также система кровообращения в печени. Так, введение мерказолила кроликам (внутрижелудочно в течение 28 дней в дозе 2,5 мг/100 г) вызывало расширение внутридольковых гемокапилляров, застой крови и периваскулярный отек. Нарушения периферического кровообращения в печени были связаны с воспалительными процессами [32]. При гипотиреозе, вызванном введением мерказолила крысам (20 мг/100 г в течение 21 дня), в кровеносных сосудах долек печени отмечены явления застоя, что связано с расширением венозной системы [35].

При изучении динамики структурных нарушений в печени, вызванных пероральным введением крысам мерказолила (10 мг/кг в течение 8 недель), на вторые сутки после окончания введения было установлено изменение внутридолькового кровотока, дистрофическое и некротическое поражение гепатоцитов, торможение пролиферации и дифференцировки клеток. В паренхиме печени в 1,8 раза уменьшалась масса мелких гепатоцитов и в 1,7 раза

масса высокодифференцированных. У интактных животных соотношение массы мелких клеток к массе дифференцированных было равно 0,5, при гипотиреозе оно увеличивалось до 1,2, что свидетельствует о снижении темпов дифференцировки по отношению к скорости пролиферации клеток. Через 7 суток после прекращения введения тиреостатика начинались восстановительные процессы: в паренхиме печени в 1,9 раза возрастала масса клеток с нормальной структурой, в 2,2 раза – масса мелких клеток, что говорит о восстановлении нормальных темпов пролиферативных процессов. Возрастала также доля и масса дифференцированных гепатоцитов, которые имели средний размер. Доля и масса внутридолькового сосудистого русла, напротив, снижались. Значения этих показателей становились даже меньшими, чем у интактных крыс. При этом все синусоидные капилляры не были заполнены кровью, тогда как у интактных животных кровь обнаруживалась в 25% таких сосудов. Это косвенно указывает на увеличение скорости внутридолькового кровотока. Даже через 28 суток после отмены мерказолила некротизация гепатоцитов не прекращалась, хотя большая часть структурных нарушений устранялась: в паренхиме печени в 1,4 раза возрастала по сравнению с предыдущим сроком масса клеток с нормальной структурой, отмечалась тенденция к увеличению массы гепатоцитов с более легкой формой дистрофии – гидропической, а также к уменьшению массы клеток с более тяжелыми формами дистрофии – баллонной и гиперхромной. В 1,4 раза повышалось количество гепатоцитов среднего размера, что свидетельствует об активации процесса дифференцировки клеток. Масса мелких гепатоцитов оставалась на прежнем уровне. Масса внутридолькового сосудистого русла увеличивалась в 2,5 раза, однако все синусоидные капилляры, по-прежнему, не содержали крови. Изменение просвета синусоидных капилляров могло быть обусловлено либо изменением размера окружающих их гепатоцитов, либо – давления протекающей по ним крови [34].

Нарушение ультраструктуры печени происходило также и при гипертиреозе. У

таких пациентов были отмечены вакуолизация [36, 37, 38], дегенерация гепатоцитов и накопление пигмента в их цитоплазме, появление редких мононуклеарных воспалительных клеток [42], невыраженных воспалительных инфильтратов, состоящих из полиморфных нейтрофилов и эозинофилов [40], очаговой воспалительной инфильтрации, преимущественно эозинофилами [37]. Многие авторы отмечали небольшой рост количества клеток Купфера [37] и их гиперплазию [37, 38, 40, 41]. У пациентов с тиреотоксикозом развивалось прогрессирующее поражение печени – центроzonальный некроз и перивенулярный фиброз в участках наиболее выраженной перивенулярной гипоксии, которая была вызвана увеличением потребности гепатоцитов в кислороде без сопутствующего повышения печеночного кровотока [40].

Таким образом, изменение функции щитовидной железы – как гипо-, так и гипертиреоз вызывает нарушение ультраструктуры печени, которое проявляется дистрофическими и некротическими повреждениями гепатоцитов, торможением пролиферации и дифференцировки клеток, изменением состояния кровенаполнения синусоидных капилляров, воспалительной инфильтрацией паренхимы, разрушением митохондрий и лизосом, а также увеличением количества активированных клеток Купфера.

Дисфункция щитовидной железы изменяет не только гистологическое строение, но и функциональное состояние печени. Так, при гипертиреозе, вызванном ежедневным интрагастральным введением Т3 (в 1%-ном крахмальном растворе 30 мкг/кг в течение 20 дней), наблюдалась стимуляция детоксикационной функции печени крыс: снижались продолжительность наркотического сна, содержание в плазме крови «средних молекул», а также степень токсичности крови [42, 43].

При гипотиреозе, вызванном введением мерказолила (в 1%-ном растворе крахмала в дозе 25 мг/кг в течение 20 дней), напротив, было обнаружено угнетение детоксикационной функции печени крыс: продолжительность наркотического сна, содержание в плазме

ме крови «средних молекул», а также степень токсичности крови повышались [12, 42].

При изменении функциональной активности щитовидной железы нарушалась также белоксинтезирующая функция печени. При скармливании песцам Т4 (50 мкг на животное с чередованием 5-дневных периодов введения с 5-дневными перерывами в течение 3 недель) в крови уменьшалась концентрация α -глобулинов и увеличивался уровень γ -глобулинов (на 54%). При скармливании песцам мерказолила (0,005 г ежедневно в течение трех недель) были зарегистрированы сходные изменения – содержание α -глобулинов падало (на 15%), а концентрация γ -глобулинов повышалась (на 53%). При другой модели гипотиреоза (скармливание песцам 0,005 г мерказолила с чередованием 5-дневных периодов введения с 5-дневными перерывами в течение 3 недель) эти изменения были незначительно меньшими: уровень концентрации α -глобулинов уменьшался на 14%, а содержание γ -глобулинов увеличивалось на 43% [11]. В крови гипотиреозидных крыс также находили повышение концентрации общего белка (на 10%) и альбумина (на 19%) [12]. В то же время как другие авторы отмечали противоположные изменения: значительное снижение сыровоточного уровня общего белка и альбумина (введение карбимазола крысам в дозе 5 мг/250 г веса тела в течение 35 дней) [44].

Таким образом, гипотиреоз угнетает детоксикационную функцию печени, в то время как гипертиреоз ее стимулирует. Как гипо-, так и гипертиреоз нарушают белоксинтезирующую функцию печени.

3. Холино- и адренореактивные системы.

Рассмотрим третий механизм воздействия ЙТГ на систему протеиназы/ингибиторы – их влияние на холино- и адренореактивные структуры, поскольку имеются отдельные работы, указывающие на участие вегетативной нервной системы в регуляции активности протеолитических ферментов, в том числе при стрессе.

С одной стороны, установлена роль холинергических структур в поддержании равновесия протеиназ и их ингибиторов при ги-

пертермии ($t=35^{\circ}\text{C}$ в течение 360 минут): трипсиноподобная активность плазмы крови крыс через 60 и 180 минут теплового воздействия достоверно не изменялась, а через 360 минут – уменьшалась на 43%. Через 180 минут гипертермии увеличивалась активность $\alpha 2$ -МГ в крови – на 51%. При блокаде М-холинорецепторов атропином (внутривенно в дозе 1 мг/кг) через 180 минут уровень трипсиноподобной активности плазмы снижался на 60%, а при стимуляции М-холинорецепторов пилокарпином (внутривенно в дозе 1 мг/кг) – не изменялся. Активность $\alpha 2$ -МГ после блокады М-холинорецепторов атропином достоверно не изменялась, в то время как их стимуляция пилокарпином повышала активность $\alpha 2$ -МГ и $\alpha 1$ -АТ в крови на 58% и 26% соответственно [45].

С другой стороны, адренергическая система также имеет значение в сохранении динамического равновесия в системе протеиназы/ингибиторы. Так, при введении α -адреноблокатора фентоламина (двукратно с интервалом в 24 часа внутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг) активность $\alpha 2$ -МГ в печени мышей существенно не изменялась. После введения β -адреноблокатора анаприлина (двукратно с интервалом в 24 часа внутрибрюшинно в дозе 60 мг/кг) – уменьшалась на 25%. Введение адреналина (внутрибрюшинно в дозе 0,8 мг/кг) снижало активность $\alpha 2$ -МГ в печени на 19%, дексаметазона (2 мг/кг) – на 24%, адреналина (0,8 мг/кг) и дексаметазона (2 мг/кг) вместе – на 48%. Сочетанное с гормонами введение фентоламина (вслед за инъекцией фентоламина (25 мг/кг) следовало комбинированное введение адреналина (0,8 мг/кг) и дексаметазона (2 мг/кг) и через 24 часа повторное применение одного из антагонистов адренорецепторов) уменьшало активность $\alpha 2$ -МГ на 24%, анаприлина с гормонами (вслед за инъекцией анаприлина (60 мг/кг) – комбинированное введение адреналина (0,8 мг/кг) и дексаметазона (2 мг/кг) и через 24 часа – повторное применение одного из антагонистов адренорецепторов) – на 21%. Следовательно, существует специфика акцентного влияния адреноблокаторов на адренорецепторные структуры печени. Адреналин и дексаметазон

изменяют функциональное состояние адренореактивных структур, опосредующих их влияние на активность $\alpha 2$ -МГ в печени. В присутствии указанных гормонов эффекты фентоламина становятся более выраженными [46]. При добавлении к гомогенатам миокарда крыс кардиоселективных бета-блокаторов (практолола и атенолола – до конечных концентраций от $1 \cdot 10^{-5}$ до $1 \cdot 10^{-9}$) лизосомальный ответ был неоднозначен: в миокарде желудочков крыс активность катепсина Д, кислой фосфатазы, β -глюкозидазы и β -галактозидазы уменьшалась, тогда как активность кислой дезоксирибонуклеазы – увеличивалась [47]. Следовательно, и холин- и адренергическая системы, как и ЙТГ, участвуют в регуляции лизосомального ответа.

Заключение

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что изменение уровня ЙТГ в организме влияет на систему протеиназы/ингибиторы. Установлены следующие механизмы такого воздействия – влияние на: 1) процессы перекисного окисления липидов; 2) строение и функциональное состояние печени; 3) холино- и адренореактивные структуры. Реализация указанных механизмов может быть опосредована фундаментальным действием ЙТГ на геном, приводящим к стимуляции синтеза высокоспецифических клеточных белков [Т.В. Верещагина, 1984]. Действительно, показано, что защитный эффект ЙТГ при иммобилизационном стрессе связан с их влиянием на генетический аппарат клеток, поскольку блокада биосинтеза белка *de novo* устраняет его осуществление [А.П. Божко, И.В. Городецкая, 1998]. В результате такого эффекта ЙТГ повышают синтез наиболее значимых факторов защиты клеток от повреждения [С. Pantos et al., 2003] – белков теплового шока [И.В. Городецкая и соавт., 2000], имеют важное значение в их аккумуляции при тепловом шоке и адаптации [И.В. Городецкая, 2000]. Кроме того, ЙТГ увеличивают антиоксидантную активность [А.П. Божко, И.В. Городецкая, А.П. Солодков, 1990] и устойчивость мембранных структур миокарда к тер-

мообработке и аутолизу [И.В. Городецкая, А.П. Божко, 1997]. Это является молекулярной основой участия ЙТГ в антистресс-системе организма. ЙТГ регулируют обмен веществ через ядерные рецепторы TRalpha и TRbeta, действуя локально – в периферических тканях, и центрально – регулируя симпатические сигналы [M. Sjögren et al., 2007].

Литература

1. Cabello, G. Thyroid hormone and growth: relationships with growth hormone effects and regulation / G. Cabello, C. Wrutniak // *Reprod. Nutr. Develop.* – 1989. – Vol. 29, № 4. – P. 387 – 402.
2. Thyroid function in children with growth hormone (GH) deficiency during the initial phase of GH replacement therapy – clinical implications / J. Smyczynska [et al.] // *Thyroid Res.* – 2010. – Vol. 3. – P. 2 – 11.
3. Thyroid hormones promote cell differentiation and up-regulate the expression of the seladin-1 gene in in vitro models of human neuronal precursors / S. Benvenuti [et al.] // *J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 197. – P. 437 – 446.
4. Pascual, A. Thyroid hormone receptors, cell growth and differentiation [Electronic resource] / *Biochim Biophys Acta.* – Mode of access: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304416512000852>. – Date of access: 08.09.2012.
5. Робу, А.А. Взаимоотношения эндокринных комплексов при стрессе / А.А. Робу. – Кишинев: Штиинца, 1982. – 205 с.
6. Слоним, А.Д. Эволюция терморегуляции. – Л.: Наука, 1986. – 76 с.
7. Фесенко, В.П. Применение ингибиторов протеаз в комплексном лечении тиреотоксикоза / В.П. Фесенко, И.Б. Клишевич // Сб. ст. науч. конф., Симферополь, 15–16 апреля 1987 г. / Респ. научно-методический центр по мед. энзимологии. – 1987. – С. 31 – 32.
8. Артамонова, А.А. Влияние карнитина на активность лизосомальных гидролаз при экспериментальном гипертиреозе / А.А. Артамонова // *Росс. мед.-биол. Вестник им. акад. И. П. Павлова.* – 2004. – № 3/4. – С. 51 – 56.
9. Martynenko, F.P. Effect of somatotropin on cathepsin D in the liver of hypo- and hyperthyroid rats / F.P. Martynenko, N.P. Korniusenko // *Probl Endocrinol.* – 1984. – Vol. 30, № 2 – P. 60 – 64.
10. DeMartino, G.N. Thyroid hormones control lysosomal enzyme activities in liver and skeletal muscle / G.N. DeMartino, A.L. Goldberg // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1978. – Vol. 75, № 3. – P. 1369 – 1373.
11. Рендаков, Н.Л. Изменение активности протеолитических ферментов лизосом при действии мерказолила и тироксина у песцов / Н.Л. Рендаков // *Вестник молодых ученых. Серия: науки о жизни.*

- 2004. – № 1. – С.61 – 67.
12. Шуст, Л.Г. Об участии $\alpha 1$ -антитрипсина в регуляции уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови и температуры тела при перегреваниях и бактериальной эндотоксинемии / Л.Г. Шуст, Ф.И. Висмонт // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: матер. 58 итог. науч.-практич. конф. – Витебск, 2006. – С. 326 – 328.
 13. O'Neal, P. Experimental hyperthyroidism in rats increases the expression of the ubiquitin ligases atrogin-1 and MuRF1 and stimulates multiple proteolytic pathways in skeletal muscle / P. O'Neal [et al.] // *J. Cell Biochem.* – 2009. – Vol. 108, № 4. – P. 963 – 973.
 14. Coagulation and fibrinolysis in thyroid disease / J.A. Rennie [et al.] // *Acta Haematol.* – 1978. – Vol. 59, № 3. – P.171 – 177.
 15. Вохминцева, Л.В. Активность лизосомальных ферментов у крыс с воспалением пародонта / Л.В. Вохминцева, С.С. Рымарь // Сб. ст. молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» / Под ред. Л.М. Огородовой, Л.В. Капилевича. – Томск. – СГМУ. – 2003. – 268 с.
 16. Шуст, Л.Г. О роли $\beta 1$ -антитрипсина в патогенезе гипертермии / Л.Г. Шуст, Ф.И. Висмонт // *Здравоохранение.* – Минск, 2007. – С. 14 – 15.
 17. Владимиров, Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
 18. Биохимия: Учебник для вузов / Под ред. Е.С. Северина. – М.: Гэотар-мед, 2007. – 776 с.
 19. Сазонтова, Т.Г. Тканеспецифичность протекторного действия цитоплазматических факторов на мембранно-связанную систему транспорта Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме сердца и скелетных мышц / А.А. Мацкевич, Т.Г. Сазонтова // Пат. физиол. и эксперим. терапия. – 2000. – № 2. – С.3 – 6.
 20. Effect of thyroid status on lipid composition and peroxidation in the mouse liver / A. Guerrero [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 1999. – Vol. 26. – P. 73 – 80.
 21. Глинник, С.В. Состояние процессов перекисного окисления липидов и активность ферментов антиоксидантной защиты печени и мозга крыс при холодном стрессе на фоне экспериментального гипотиреоза / С.В. Глинник, О.Н. Ринейская, И.В. Романовский // *Медицинский журнал.* – 2007. – № 3. – С. 49 – 51.
 22. Cardiac and renal antioxidant enzymes and effects of tempol in hyperthyroid rats / J.M. Moreno et al // *AJP-Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 289. – P. 776–783.
 23. Antioxidant and protective effects of bupleurum falcatum on the l-thyroxine-induced hyperthyroidism in rats / K. Seong-Mo [et al.] // *Evidence-Based complementary and alternative medicine.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 12.
 24. Влияние мелатонина на свободнорадикальный гомеостаз в тканях крыс при тиреотоксикозе / С.С. Попов [и др.] // *Биомед. хим.* – 2008. – Т. 54, № 1. – С. 114 – 121.
 25. Babu, K. Effect of abnormal thyroid hormone changes in lipid per oxidation and antioxidant imbalance in hypo and hyperthyroid patients / K. Babu, I.A. Jayaraj, J. Prabhakar // *J. Biol. Med. Res.* – 2011. – Vol. 4, №2. – P. 1122 – 1126.
 26. Активность антиоксидантных ферментов и процессы свободнорадикального окисления при экспериментальном гипотиреозе и коррекции тиреоидных сдвигов йодированным полисахаридным комплексом / Ф.Х. Камилов [и др.] // *Казанский медицинский журнал.* – 2012. – Т. 93, №1. – С. 116 – 119.
 27. Изменение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крови и мозга при тяжелой механической травме и сопутствующем гипотиреозе / Ю.Я. Крюк [и др.] // *Теоретична і експериментальна медицина.* – 2010. – Т. 49, № 4. – С. 14 – 20.
 28. Городецкая, И.В. Влияние тиреоидных гормонов на изменения перекисного окисления липидов, вызванные острым и хроническим стрессом / И.В. Городецкая, Н.А. Кореневская // *Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук.* – 2010. – № 1. – С. 78 – 84.
 29. Жирно-кислотный состав сыворотки крови и липидов мембран эритроцитов у больных гипотиреозом с диастолической дисфункцией левого желудочка / О.В. Серебрякова [и др.] // *Клин. мед.* – 2008. – Т. 86, № 2. – С. 42 – 43.
 30. Семененя, И.Н. Функциональное значение щитовидной железы / И.Н. Семененя // *Успехи физиол. наук.* – 2004. – Т. 35, № 2. – С. 41 – 56.
 31. Chen, Y.-D.I. Thyroid Control over Biomembranes Rat Liver Mitochondrial Inner Membranes / Y.-D.I. Chen, F.L. Hoch // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1977. – Vol. 181, № 2. – P. 470 – 483.
 32. Нарушение периферического кровообращения при экспериментальной тиреоидной патологии / А.Н. Мамцев [и др.] // *Достижения науки и техники.* – 2007. – № 12. – С. 39 – 41.
 33. Реакция паренхимы печени на подкожное введение фрагментов тканей щитовидной железы и плаценты при экспериментальном гипотиреозе / В.И. Чуйкова [и др.] // *Проблемы криобиологии.* – 2011. – Т. 21, № 1. – С. 85 – 95.
 34. Макарова, Н.Г. Структура печени при экспериментальном гипотиреозе / Н.Г. Макарова, Л.С. Васильева, Д.В. Гармаева // *Сибирский медицинский журнал.* – 2010. – Т. 93, № 2. – С. 42 – 44.
 35. Влияние тиреостатических препаратов на гистоструктуру печени у крыс в эксперименте / В.Р. Ибрагимов [и др.] // *Праці тдату.* – 2010. – Т. 2, № 12. – С. 141 – 146.
 36. The liver in thyrotoxicosis / H.P. Dooner [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 1967. – Vol.120. – P. 25 – 32.

37. Liver changes in patients with hyperthyroidism / J. Sola [et al.] // *Liver*. – 1991. – № 11. – P. 193 – 197.
38. Fongt, L. Hyperthyroidism and hepatic dysfunction: a case series / L. Fongt, G. Mchutchisonj, B. Reynoldst // *Analysis. Clin. Gastroenterol.* – 1992. – № 14. – P. 240 – 244.
39. Intrahepatic cholestasis in subclinical and overt hyperthyroidism: two case reports / A. Soylu [et al.] // *J. medical case reports*. – 2008. – № 2. – P. 116.
40. Malik, R. The relationship between the thyroid gland and the liver / R. Malik, H. Hodgson // *J. Med.* – 2002. – Vol. 95, № 9. – P. 559 – 569.
41. Lorenz, G. Bioptical liver changes in florid hyperthyreosis / G. Lorenz, W. Weng // *Acta hepatogastroenterol.* – 1975. – Vol. 22, № 1. – P. 22 – 25.
42. Висмонт, А.Ф. Об участии аргиназы печени в процессах детоксикации и терморегуляции при эндотоксической лихорадке / А.Ф. Висмонт, Л.М. Лобанок // *Военная медицина*. – 2011. – № 1. – С. 105 – 109.
43. Степанова, Н.А. Влияние монооксида азота на процессы детоксикации и терморегуляции при эндотоксической лихорадке / Н.А. Степанова, Ф.И. Висмонт // *Здравоохранение*. – 2003. – № 6. – С. 21 – 24.
44. Ajayi, A.F. Implication of altered thyroid state on liver function / A.F. Ajayi, R.E. Akhigbe // *Thyroid Res Pract.* – 2012. – № 9. – P. 84 – 87.
45. Мардас, Д.К. Роль м-холинорецепторов в регуляции баланса системы протеолиза при тепловом стрессе / Д.К. Мардас, В.Н. Никандров // *Функциональные системы организма в норме и при патологии: сб. науч. тр. / под ред. В. С. Улащика, А. Г. Чумака*. – Минск: РИВШ, 2008. – С. 147 – 151.
46. Чаплинская, Е.В., Горбунова Н.Б. Изменение уровня фактора роста нервов и б2-макроглобулина в печени самцов мышей при моделировании различных функциональных состояний адренореактивных структур / Е.В. Чаплинская, Н.Б. Горбунова // *Медицинский журнал* – 2009. – № 3. – С. 86 – 89.
47. Сергеев, П.В. Влияние практолола и атенолола на активность лизосомальных ферментов миокарда желудочков крыс / П.В. Сергеев, И.А. Сысолятина // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* – 1991. – Vol. 112. № 11 – P. 490 – 492.

Поступила 31.08.2012 г.
Принята в печать 05.09.2012 г.

© ВОЛКОВА М.В., 2012

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

ВОЛКОВА М.В.

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

Резюме. Проведено исследование сывороточной ДНКазной и гиалуронидазной активности у пациентов с недифференцированным артритом. Выполнено проспективное наблюдение за исследуемой группой в течение 12 месяцев с оценкой исходов недифференцированного артрита. На основании исходов пациенты были стратифицированы на 4 группы: пациенты, у которых развился ревматоидный артрит; пациенты, у которых развилось другое заболевание (не ревматоидный артрит); пациенты, у которых сохранился диагноз «недифференцированный артрит» и выздоровевшие пациенты. При использовании метода бинарной логистической регрессии были построены прогностические модели, включающие изученные показатели сывороточной активности, которая соответствует критериям модели «отличного качества».

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

Ключевые слова: недифференцированный артрит, нуклеазная активность, гиалуронидазная активность, сыворотка крови.

Abstract. The study of serum DNase and hyaluronidase activity in patients with undifferentiated arthritis was performed. We conducted the prospective study within 12 months with the assessment of undifferentiated arthritis outcomes. On the basis of the outcomes all patients of the studied group were stratified into 4 subgroups: patients who had developed rheumatoid arthritis, patients who had developed some other disease (not rheumatoid arthritis), patients who had the diagnosis of undifferentiated arthritis and the recovered persons.

We used the binary logistic regression method to elaborate prognostic models, including the studied values of serum activity. The quality of the developed model is «excellent» according to the expert's scale.

Elevated serum DNase and hyaluronidase activity in patients with undifferentiated arthritis is a likely predictor of chronic inflammation development in the joints and its transformation into rheumatoid arthritis.

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

когда возникла необходимость описывать случаи воспалительного артрита, который не соответствовал критериям ни одного заболевания [6]. В настоящее время диагноз НДА остается диагнозом исключения, и это, безусловно, влияет на терапевтическое вмешательство в каждом отдельном случае, порой затрудняя выполнение

Адрес для корреспонденции: 210032, г. Витебск, пр-т Победы, 5/2-74. e-mail: margovolkova@gmail.com – Волкова М.В.

современной ревматологической стратегии «*treat to target*», то есть достижения ремиссии заболевания с помощью доступных в настоящее время терапевтических средств. Поэтому все случаи НдА должны рассматриваться как потенциальные случаи персистирующего воспалительного артрита, среди которых наибольшее значение имеет ревматоидный артрит [22].

Ранняя диагностика ревматоидного артрита (РА) в настоящее время является одной из главных целей современной ревматологии, так как установленный в ранние сроки (первые 3-6 месяцев) диагноз позволяет определить терапевтическую стратегию и повлиять на природу заболевания, что, в свою очередь, предотвратит повреждение суставов и нарушения функциональной деятельности пациента. В многочисленных исследованиях подчеркивается важность ранней агрессивной терапии РА и преимущества данной стратегии [11,18,23]. В девяностых годах 20-го столетия для решения задачи ранней диагностики и назначения лечения артрита во всем мире были сформированы когорты пациентов с ранними артритами. Частота встречаемости НдА в данных когортах варьировала от 23% до 81%. Частота трансформации НдА в РА составляла от 13% до 54%, а 20-60% случаев НдА заканчивались выздоровлением [7].

Многочисленные исследования в настоящее время направлены на поиски предикторов РА, так как это позволило предсказать развитие заболевания и вовремя предпринять профилактические меры. На роль предикторов РА в первую очередь претендуют показатели системы иммунитета: различные аутоантитела, цитокины, а также биологические молекулы, задействованные в регуляции жизненного цикла клетки, факторы транскрипции и трансляции, факторы роста, внутриклеточные ферменты и т.д. Согласно литературным данным, исследование крови пациентов с НдА на наличие антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и ревматоидного фактора (РФ) может быть использовано для прогнозирования трансформации НдА в РА [4, 9].

В то же время некоторые авторы отмечают наличие АЦЦП и РФ у пациентов с НдА

и сопутствующей аутоиммунной и инфекционной патологией [14].

В последнее время активно изучается роль ферментов, участвующих в процессе деградации ДНК – ДНКаз. Сывороточная ДНКазная активность в настоящее время изучается как маркер ишемического повреждения миокарда [19]. Представляют интерес исследования ДНКазной активности при системной красной волчанке, так как предполагается участие данных ферментов в этиопатогенезе заболевания [5]. Также обнаружено нарушение деградации ДНК при ревматоидном артритe [16]. Исследованы генетические предпосылки ДНКазной активности при ревматоидном артритe [13].

Роль гиалуронидазной сывороточной активности, обусловленной преимущественно действием трех гиалуронидаз, в настоящее время исследуется при вирусном гепатите [8], онкологических заболеваниях [21], ишемической болезни сердца [17].

Ранее нами было установлено увеличение сывороточной ДНКазной и гиалуронидазной активности при раннем РА, однако ДНКазная и гиалуронидазная сывороточная активность при НдА в настоящее время остается неизученной.

Целью нашего исследования явилось исследование уровней сывороточной ДНКазной и гиалуронидазной активности у пациентов с НдА с целью определения возможного использования ее оценки для прогнозирования исходов НдА.

Методы

В исследовании приняло участие 36 пациентов с НдА (17 женщин (47,23%) и 19 мужчин (52,78%)), находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении УЗ «Витебская областная клиническая больница». Средняя длительность болезни пациентов с НдА составила $3,32 \pm 2,14$ месяца (95% ДИ: 2,59-4,04). Серопозитивными по РФ были 9 пациентов (25,00%), по АЦЦП – 10 пациентов (27,78%). Клиническая характеристика исследуемой группы представлена таблице 1.

Средние величины индексов активности НдА представлены в таблице 2.

Таблица 1

Характеристика пациентов с НДА

Признаки	Все пациенты с НДА, n=36	Пациенты с НДА мужского пола, n=19	Пациенты с НДА женского пола, n=17
Клиническая характеристика			
Полиартрит	13 (36,11%)	5 (26,31%)	8 (47,05%)
Олигоартрит	16 (44,44%)	10 (52,63%)	6 (35,29%)
Моноартрит	7 (19,45%)	3 (21,06%)	4 (17,66%)
Активность 1 степени	12 (33,33%)	6 (31,58%)	6 (35,29%)
Активность 2 степени	18 (50,00%)	9 (47,37%)	9 (52,94%)
Активность 3 степени	6 (16,67%)	4 (21,05%)	2 (11,77%)
Функциональная недостаточность 1 степени	33 (91,67%)	17 (89,47%)	16 (94,12%)
Функциональная недостаточность 2 степени	3 (8,33%)	2 (10,53%)	1 (5,88%)
Коморбидность			
НПВП-гастропатия	5 (13,89%)	3 (21,06%)	2 (11,77%)
Артериальная гипертензия 1 степени	5 (13,89%)	4 (21,05%)	1 (5,88%)
Лечебные мероприятия			
Терапия НПВП	25 (69,44%)	13 (68,42%)	12 (70,59%)

Таблица 2

Средние величины индексов активности заболевания при НДА

Признаки	Все пациенты с НДА, n=36	Пациенты с НДА мужского пола, n=19	Пациенты с НДА женского пола, n=17
Величина индекса DAS28	4,51±1,27 (95%ДИ: 4,08-4,94)	4,31±1,24 (95%ДИ: 3,71-4,91)	4,74±1,29 (95%ДИ: 4,07-5,41)
Величина индекса DAS4	3,11±0,88 (95%ДИ: 2,81-3,41)	3,17±1,02 (95%ДИ: 2,68-3,67)	3,12±0,78 (95%ДИ: 2,72-3,52)
Величина индекса Ричи	6,00 (95% ДИ: 4,85-8,00)	6,00 (95% ДИ: 4,00-13,80)	6,00 (95% ДИ: 4,00-8,00)
Счет припухших суставов из 44	5,00 (95% ДИ: 2,00-6,29)	5,00 (95% ДИ: 2,00-5,93)	5,00 (95% ДИ: 2,00-12,00)
Счет припухших суставов из 28	3,00 (95% ДИ: 2,00-8,00)	2,00 (95% ДИ: 1,00-5,00)	4,00 (95% ДИ: 1,32-10,00)
Счет болезненных суставов из 28	3,00 (95% ДИ: 1,85-5,15)	2,00 (95% ДИ: 1,00-5,00)	5,00 (95% ДИ: 2,00-12,00)
Оценка общего состояния здоровья пациентом, мм (ВАШ)	51,00±24,65 (95%ДИ: 42,65-59,34)	49,21±26,31 (95%ДИ: 36,52-61,89)	53,00±23,28 (95%ДИ: 41,03-64,97)

На следующий день после госпитализации пациентов проводилось клиническое обследование, выполнялся забор крови из локтевой вены и исследовалась ДНКазная сывороточная активность. В дальнейшем пациенты наблюдались нами в течение года (че-

рез 6 месяцев и через 12 месяцев) с оценкой соответствия имеющихся клинических данных и результатов лабораторного и инструментального обследования классификационным критериям ревматических и других заболеваний.

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

Метод определения гиалуронидазной сывороточной активности также основан на образовании и осаждении сгустка гиалуроновой кислоты 2-этокси-6,9-диаминоакридина лактатом (риванолом) [2].

Для получения гиалуроновой кислоты собирали пупочные канатики новорожденных в достаточном количестве. Пуповины разрезали, отмывали от крови, извлекали сосуды. Взвешивали полученный материал. Далее препарат отмывали трехкратно большими объемами дистиллированной воды, обсушивали на фильтровальной бумаге и измельчали до кашицеобразного состояния. Материал оставляли в течение ночи на холоду при 4°C. После этого препарат нагревали до кипения и фильтровали через ватный фильтр. Полученную

гиалуроновую кислоту разливали по флаконам и замораживали до постановки реакции. Перед постановкой препарат размораживали и осветляли центрифугированием при 6000 об/мин в течение 15 минут.

Стандартизацию препарата гиалуроновой кислоты осуществляли по оптической плотности риванолового сгустка. Для этого к 0,2 мл приготовленного препарата гиалуроновой кислоты добавляли 0,2 мл рабочего 0,02 М ацетатного буфера рН 3,8, содержащего 0,15 М раствор хлорида натрия. Определение проводили в центрифужной пробирке. Далее на поверхность смеси наслаивали 0,02 мл 0,75% раствора риванола, и встряхивали до получения сгустка. После этого пробу отмывали 8-10 мл дистиллированной воды, центрифугируя сгусток при 1000 об/мин в течение 1 мин, надосады сливали. Сгусток экстрагировали 0,5 мл смеси равных объемов 1 н HCl и концентрированной H_2SO_4 . Для экстракции риванола после добавления смеси пробу прогревали при 100°C в течение 2-3 минут. После экстракции хромогена 0,2 мл пробы вносили в стандартный планшет для ИФА и фотометрировали на мультискане АИФ М/340 (методика №1, максимум поглощения светофильтра – 410 нм). Для работы использовали гиалуроновую кислоту при оптической плотности сгустка 0,85-1,05 при фотометрии. При необходимости препарат разводили в соответствующее число раз дистиллированной водой.

Для постановки реакции определения гиалуронидазной активности сыворотку крови разводили 0,9% NaCl в соотношении 1/100.

Проведение реакции осуществляли следующим образом: к 0,2 мл раствора стандартизованного препарата гиалуроновой кислоты добавляли 0,1 мл разведенной сыворотки, тщательно встряхивали, далее вносили 0,1 мл рабочего 0,004 М рН 3,8 ацетатного буфера, содержащего 0,15 М раствор NaCl, и так же тщательно встряхивали.

В контроле вместо сыворотки использовали 0,15 М раствор NaCl. Постановка реакции осуществлялась в центрифужных пробирках в дублях. После инкубации в течение 1 часа при 37°C на поверхность проб наслаивали 20 мкл 0,75% раствора риванола, встряхивали до

получения сгустка. Учет результатов проводили аналогично ДНКазной активности.

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

Для построения прогностических моделей исхода НА использовался метод бинарной логистической регрессии, выполненный с помощью статистического пакета программ SPSS for Windows (модуль SPSS Regression Models) и программы MedCalc Statistics 10.2.00. При построении моделей использовался единый алгоритм. На первом этапе был произведен отбор признаков (переменных) для включения в модели. Отбор признаков осуществлялся с помощью оценки значимости различий между группами пациентов, развивших РА и не развивших РА. Для построения моделей использовались признаки с $p < 0,05$. На втором этапе построения моделей варьировались их параметры, в частности производился анализ мо-

дели с включением и исключением регрессионной константы. На третьем этапе оценивалось качество моделей. С этой целью использовались следующие характеристики: производительность (процент правильных соотношений), чувствительность, специфичность и площадь под ROC-кривой [1, 15].

Результаты и обсуждение

Пациенты с недифференцированным артритом обследовались нами через 6 и 12 месяцев после первичного обращения. При стойкой ремиссии в течение 12 месяцев и отсутствии лабораторно-инструментальных признаков воспаления определялся исход – выздоровление. При соответствии критериям EULAR и ACR 2010 для РА определялся исход – РА. В случае соответствия клинической картины и данных лабораторно-инструментального обследования критериям какого-либо заболевания, кроме РА, выставлялся соответствующий диагноз и определялся исход – не РА. При сохранении симптомов, но несоответствии критериям какого-либо заболевания определялся исход – НДА. Результаты проспективного наблюдения представлены на рисунке 1.

В качестве зависимой переменной для проведения логистической регрессии был определен бинарный признак – исход НДА: 1 – РА, 0 – другие. Для построения прогностической модели в качестве независимых переменных использовали признаки, которые статис-

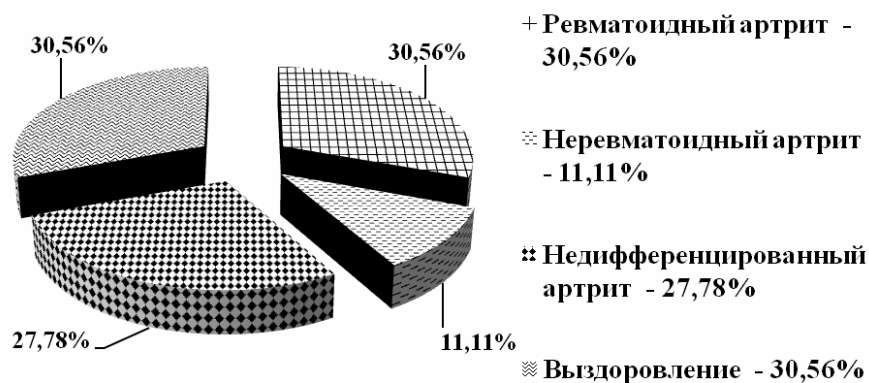


Рис. 1. Исходы НДА.

тически значимо ($p < 0,05$) различались у пациентов, у которых развился РА в течение года и у тех, у которых диагноз РА не был установлен. Были проанализированы следующие признаки: пол, возраст, длительность заболевания, число болезненных суставов из 28, число припухших суставов из 28 и 44, индекс Ричи, индекс DAS, индекс DAS28, оценка общего состояния пациентом по ВАШ, уровень СОЭ, СРБ, ЦИК, РФ, АЦЦП, уровни ДНКазной и гиалуронидазной сывороточной активности. Статистически значимые различия были получены только по трем переменным: «ДНКазная сывороточная активность», «гиалуронидазная сывороточная активность», «присутствие АЦЦП в сыворотке крови». Для исключения взаимозависимости переменных в модели был проведен корреляционный ана-

лиз, коэффициенты корреляции не превысили 0,6, и все три переменные были включены в регрессионный анализ. При интерпретации значений площади под ROC-кривой (AUC) использовали общепризнанную экспертную шкалу [15] (табл. 3).

Для построения первой модели использовали АЦЦП в качестве единственной независимой переменной, АЦЦП была представлена в виде бинарной переменной: положительный результат и отрицательный результат, определенный согласно инструкции производителя тест системы. Аналитические характеристики логистической модели прогнозирования исхода НдА в РА на основе определения АЦЦП представлены в таблице 4.

В целом данная модель имеет очень хорошее качество по экспертной шкале, высо-

Таблица 3

Таблица интерпретации интервала AUC

Интервал AUC	Качество модели
0,9-1,0	Отличное
0,8-0,9	Очень хорошее
0,7-0,8	Хорошее
0,6-0,7	Среднее
0,5-0,6	Неудовлетворительное

Таблица 4

Аналитические характеристики модели прогнозирования исхода НдА в РА на основе определения АЦЦП

Характеристики модели логистической регрессии	С включением константы	С исключением константы
Хи-квадрат	23,71	7,36
-2 Log правдоподобие	20,60	42,54
R квадрат Нэйджелкерка	0,68	0,25
Процент правильных соотношений, %	91,67	30,60
Чувствительность, %	90,00	30,55
Специфичность, %	92,31	0,00
Площадь под ROC-кривой (AUG)	0,89 95% ДИ 0,739 – 0,968	-

кие показатели чувствительности и специфичности, однако при анализе модели с исключением константы, она оказывается не устойчивой, что свидетельствует о необходимости включения дополнительных переменных.

На следующем этапе регрессионного анализа в модель была включена переменная «ДНКазная сывороточная активность». Аналитические характеристики логистической модели прогнозирования исхода НДА в РА на основе определения АЦЦП и ДНКазной сывороточной активности представлены в таблице 5.

Модель на основе определения АЦЦП и ДНКазной сывороточной активности имеет

очень хорошее качество по экспертной шкале, не отличается от предыдущей модели по показателям чувствительности и специфичности, однако при анализе модели с исключением константы, она демонстрирует относительную стабильность, что свидетельствует о положительном влиянии включенной переменной «ДНКазная сывороточная активность».

На третьем этапе регрессионного анализа в модель была включена переменная «гиалуронидазная сывороточная активность». Аналитические характеристики логистической модели прогнозирования исхода НДА в РА на основе определения АЦЦП, ДНКазной

Таблица 5

Аналитические характеристики модели прогнозирования исхода НДА в РА на основе определения АЦЦП и ДНКазной сывороточной активности

Характеристики модели логистической регрессии	С включением константы	С исключением константы
Хи-квадрат	24,25	24,59
-2 Log правдоподобие	20,07	25,31
R квадрат Нэйджелкерка	0,69	0,66
Процент правильных соотношений, %	91,67	91,67
Чувствительность, %	90,00	90,00
Специфичность, %	92,31	92,31
Площадь под ROC-кривой (AUG)	0,89 95% ДИ 0,77 – 0,97	-

Таблица 6

Аналитические характеристики модели прогнозирования исхода НДА в РА на основе определения АЦЦП, ДНКазной сывороточной активности и гиалуронидазной сывороточной активности

Характеристики модели логистической регрессии	С включением константы	С исключением константы
Хи-квадрат	26,10	24,83
-2 Log правдоподобие	18,21	25,08
R квадрат Нэйджелкерка	0,73	0,66
Процент правильных соотношений, %	91,67	91,67
Чувствительность, %	90,00	90,00
Специфичность, %	92,31	92,31
Площадь под ROC-кривой (AUG)	0,96 95% ДИ 0,83 – 0,96	-

сывороточной активности и гиалуронидазной сывороточной активности представлены в таблице 6.

Уравнение логистической регрессии с включением переменных «АЦЦП», «ДНКазная сывороточная активность», «гиалуронидазная сывороточная активность» представлено формулой 1:

$$p = 1 / (1 + e^z) \quad (1)$$

$$Z = 4,275 \times x_1 + 0,104 \times x_2 + 0,998 \times x_3 - 5,855,$$

где x_1 – наличие АЦЦП в сыворотке крови (1-есть, 0-нет),

x_2 – уровень ДНКазной активности,

x_3 – уровень гиалуронидазной активности.

При значении $p > 0,5$ модель предсказывает развитие РА, при $p < 0,5$ вероятность развития РА моделью отрицается.

В настоящее время активно исследуется влияние ДНКазной активности сыворотки крови на патогенез таких аутоиммунных заболеваний, как сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, системная красная волчанка, а также на патогенез злокачественных процессов [3]. Данные этих исследований неоднозначны, так как авторы используют различные методики для определения ДНКазной активности, при генетическом анализе рассматриваются отдельные последовательности генома, что не позволяет сопоставить полученные результаты. В то же время феномен сывороточной ДНКазной активности является сложным явлением, в котором участвуют как сывороточные ферменты, так и другие белки сыворотки крови, молекулы межклеточного взаимодействия, компоненты комплемента, клетки крови. ДНКазная активность сыворотки при различных патологических состояниях остается в настоящее время недостаточно изученной и требует дальнейших исследований в этой области. Гиалуронидазная активность рассматривается некоторыми исследователями в качестве маркера активного воспаления при ревматоидном артрите [10].

При недифференцированных артритах сывороточная ДНКазная и гиалуронидазная активность прежде не изучалась. Обнаружен-

ные в нашем исследовании взаимосвязи позволяют рассматривать повышение сывороточной ДНКазной и гиалуронидазной активности как вероятный предиктор развития хронического воспалительного процесса в суставах, в частности ревматоидного артрита. Данная взаимосвязь может рассматриваться как критерий для назначения базисной терапией метотрексатом при обнаружении ДНКазной и/или гиалуронидазной сывороточной активности более 4 баллов согласно нашей методике. Для более тщательного изучения данного факта необходимо увеличить количество исследуемых пациентов, а также провести сравнительный анализ полученных показателей с доступными референтными методами.

Заключение

Проведено исследование ДНКазной и гиалуронидазной активности сыворотки крови у пациентов с недифференцированным артритом.

Выявлена взаимосвязь между уровнями ДНКазной и гиалуронидазной сывороточной активности и исходом недифференцированного артрита в ревматоидный артрит в ходе 12 месяцев динамического наблюдения, построена модель логистической регрессии, которая позволяет рассчитать вероятность развития РА у пациента с НДА.

Прогностическая модель, разработанная на основе определения АЦЦП, ДНКазной активности сыворотки крови и гиалуронидазной сывороточной активности, соответствует критериям модели отличного качества для прогнозирования исхода недифференцированного артрита в ревматоидный артрит с чувствительностью модели – 90,00% и специфичностью – 92,31%.

Литература

1. Насонов, Е.Л. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний / Е.Л.Насонов, Е.Н. Александрова. - Москва, 2006. - 70 с.
2. Способ определения ДНКазной активности : пат. 243А Респ. Беларусь, МПК С12 Q1/34, С 12 N 9/22 / К.С. Азаренок, И.И. Генералов, А.Г. Голубева, Н.В. Железняк ; заявл. 06.04.93; опубл. 14.03.96 //

- Афіцыйны бюл / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 1996. – №3. – С.174.
3. A novel mutation in the DNASE1 gene is related with protein instability and decreased enzyme activity in thyroid autoimmunity / M. Dittmar [et al.] // J. Autoimmun. – 2009. – Vol. 32, №1. – P.7-13.
 4. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study / F.A. van Gaalen [et al.] // Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 50, №3. – P.709-715.
 5. Caspase-activated DNase is required to maintain tolerance to lupus nuclear autoantigens / N.R. Jog [et al.] // Arthritis Rheum. – 2011. – Nov 29. doi: 10.1002/art.33448.
 6. Comparison of long term outcome of patients with rheumatoid arthritis presenting with undifferentiated arthritis or with rheumatoid arthritis: an observational cohort study / J. van Aken [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 65, № 1. – P. 20-25.
 7. Early treatment in early undifferentiated arthritis / I. Olivieri [et al.] // Autoimmun. Rev. – 2012. – Vol. 11, № 8). – P. 589-392.
 8. Evaluation of serum hyaluronic acid level and hyaluronidase activity in acute and chronic hepatitis C / F.K. Isman [et al.] // J Int Med Res. – 2007. – Vol. 35, № 3. – P. 346-352.
 9. Evaluation of third generation anti-CCP antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis after 4 years of follow-up / J.L. Caro-Oleas [et al.] // Clin.Exp.Rheumatol. – 2008. – Vol. 26, № 3. – P. 461-463.
 10. Examination of synovial fluid and serum hyaluronidase activity as a joint /marker in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients (by zymography) / H. Nagaya [et al.] // Ann Rheum Dis. – 1999. – Vol.58, №3. – P.186-8.
 11. Firth, J. Rheumatoid arthritis: treating to target with disease-modifying drugs / J. Firth / Br. J. Nurs // 2011. – Vol 20, №19. – P.1240-1245.
 12. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: an introduction. American college of rheumatology ad hoc committee on immunologic testing guidelines / A.F. Kavanaugh [et al.] // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 47. – P. 429–433.
 13. Homozygosity for DNASE2 single nucleotide polymorphisms in the 5'-regulatory region is associated with rheumatoid arthritis / M. Rossol [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68, № 9. – P. 1498-503.
 14. IgG RF and anti-CCP2 antibody can be positive in undifferentiated arthritis due to streptococcal infection, hepatitis B virus, tuberculosis, trauma and hypothyroidism: a preliminary study / U. Singh [et al.] // Rheumatol. Int. – 2012. – Vol. 32, № 9. – P. 2687-90.
 15. Metz, C.E. Fundamentals of ROC Analysis / C.E. Metz // Handbook of Medical Imaging. / J. Beutel [et al]. – Bellingham WA, 2000. – Ch. 15. – P. 751-76
 16. Nagata, S, Rheumatoid polyarthritis caused by a defect in DNA degradation / S. Nagata // Cytokine & Growth Factor Reviews. – Vol. 19, № 3. – P. 295-302
 17. Plasma hyaluronidase activity as an indicator of atherosclerosis in patients with coronary artery disease / M. Kucur [et al.] // Bratisl. Lek. Listy. – 2009. – Vol. 110, № 1. – P. 21-6.
 18. Resman-Targoff, B.H. Aggressive treatment of early rheumatoid arthritis: recognizing the window of opportunity and treating to target goals / B.H. Resman-Targoff, M.P. Cicero / Am. J. Manag. Care // 2010. – Vol. 16, Suppl. 9. – P.S249-58.
 19. Serum deoxyribonuclease I activity can be a useful diagnostic marker for the early diagnosis of unstable angina pectoris or non-ST-segment elevation myocardial infarction / K. Fujibayashi // J.Cardiol. – 2012. – Feb 24. [Epub ahead of print].
 20. Shojania, K. What laboratory tests are needed? K. Shojania // CMAJ. – 2000. – Vol.162. – P.743–746.
 21. Targeting hyaluronidase for cancer therapy: antitumor activity of sulfated hyaluronic acid in prostate cancer cells. A. Benitez [et al.] // Cancer Res. – 2011. – Vol. 71, №12. – P.4085-95.
 22. Undifferentiated arthritis-disease course assessed in several inception cohorts / K.N. Verpoort [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2004. – Vol. 22, №5, Suppl. 35. – P.S12-7.
 23. Wollenhaupt, J. Early and advanced rheumatoid arthritis. Diagnosis and state of the art therapy strategy / J. Wollenhaupt, K. Кгъger. // Z Rheumatol. – 2012 - Vol.71, №1. – P.53-61.

*Поступила 30.08.2012 г.
Принята в печать 05.09.2012 г.*

© КУНДЕР Е.В., 2012

ОСТЕОПОРОЗ ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ: СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ПРОБЛЕМА?

КУНДЕР Е.В.

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
кафедра кардиологии и ревматологии

Резюме. В статье представлен литературный обзор современного состояния проблемы остеопороза при анкилозирующем спондилите. Освещена эпидемиология остеопении, остеопороза и вертебральных остеопоретических переломов при анкилозирующем спондилите. Изложены основные вопросы патогенеза костного ремоделирования и патоморфологии остеопоретических процессов при данном заболевании. Охарактеризованы факторы риска остеопороза у пациентов с анкилозирующим спондилитом, подчеркнута роль воспалительного процесса. Приведены рекомендации по выбору метода оценки минеральной плотности костной ткани и кратности проведения инструментального обследования с целью раннего выявления остеопороза при анкилозирующем спондилите. Описана динамика минеральной плотности костной ткани на фоне проводимого лечения.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, остеопороз.

Abstract. This article presents literature review of the current state of the problem of osteoporosis in ankylosing spondylitis. We elucidate the data concerning the epidemiology of osteopenia, osteoporosis and osteoporotic vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. We also describe the main questions of the bone remodelling pathogenesis and pathomorphology of osteoporotic processes in this disease. We specify osteoporosis risk factors in patients with ankylosing spondylitis and emphasize the role of the inflammatory process. The recommendations with respect to the selection of method for bone tissue mineral density assessment in ankylosing spondylitis are made. The dynamics of bone tissue mineral density depending on the provided treatment is also described.

Анкилозирующий спондилит (АС), или болезнь Бехтерева – Мари - Штрюмпеля, представляет собой заболевание из группы спондилоартритов и характеризуется хроническим прогрессирующим воспалительным поражением осевого скелета (позвоночника и крестцово-подвздошных суставов), развитием энтезопатий, а также разнообразными системными проявлениями. Возни-

кающие при АС структурные изменения осевого скелета, синдесмофиты и костные анкилозы периферических суставов сопровождаются ограничением подвижности, снижением физической активности и качества жизни пациентов [16, 19, 23]. Среди пациентов с АС преобладают мужчины молодого трудоспособного возраста. Типичный возраст дебюта заболевания – 15-40 лет, женщины болеют в 2-8 раз реже, чем мужчины [10, 33]. Заболеванием страдают от 0,5% до 2% населения, в среднем 0,9% [30]. АС занимает второе место по распространенности среди воспалительных ревматических заболеваний [2].

Адрес для корреспонденции: 220013, г. Минск, пр-т Независимости, 64, 1-я городская клиническая больница, кафедра кардиологии и ревматологии ГУО «БЕЛМАПО». Моб.тел.: +375 (29) 677-82-20, e-mail: elsid7@mail.ru – Кундер Е.В.

Целью данного обзора является изучение особенностей остеопороза при анкилозирующем спондилите.

Остеопороз при анкилозирующем спондилите, современные представления

Несмотря на значительную актуальность, АС продолжает оставаться недостаточно изученной патологией. Окончательно не ясны этиология и патогенез заболевания, много спорных вопросов связано с механизмами развития спондилита, сакроилеита, энтезопатий. Неоднозначное толкование имеет при АС и проблема остеопороза (ОП).

Согласно современным представлениям, ОП представляет собой частое осложнение АС даже в ранних стадиях болезни и ассоциирован с повышенными уровнями биохимических маркеров метаболизма костной ткани, провоспалительными цитокинами и реактантами острой фазы воспаления [26]. Редукция костной ткани отмечена у 42,7% пациентов, страдающих АС [2]. По данным R. Bessant [4], частота встречаемости остеопороза при АС варьирует от 18,7% до 62%. Установлено, что около 74% пациентов с АС имеют сниженную минеральную плотность кости. ОП и остеопения в шейке бедра при АС обнаруживается в 33% и 41% случаях соответственно [25].

Наблюдаемое при АС снижение минеральной плотности костной ткани особенно выражено у пациентов-мужчин. Частота встречаемости остеопороза как осложнения АС составляет от 18,7% до 62%. Остеопения выявлена в среднем у 33 % пациентов с АС [4].

У молодых мужчин, страдающих АС, отмечена достоверно более высокая частота ОП по сравнению с контрольной группой здоровых лиц [9]. Мужчины с АС имеют более низкую МПКТ в шейке бедра и в целом в бедре, чем здоровые [32]. Остеопения и остеопороз обнаруживаются в 59,5% пациентов с АС в поясничном отделе позвоночника и в 47,7% в шейке бедра. У мужчин, страдающих АС, средний возраст которых составил 38,2 года, снижение минеральной плотности кости присутствовало у 54% пациентов (по данным

в шейке бедра) и у 52,3% пациентов (по данным трохантера и бедра в целом) [5]. Снижение минеральной плотности кости обнаруживалось в 69% случаях, по крайней мере, в одной из 3 областей (шейка бедра, трохантер, бедро в целом).

У женщин в пременопаузе на ранних стадиях АС отмечено незначительное отклонение Z-критерия от нормальных показателей. Из 18 обследованных пациенток лишь в 2 случаях выявлена остеопения, а ОП не обнаружен ни у одной пациентки [7]. При этом не выявлено взаимосвязей между отклонениями от нормальных показателей минеральной плотности кости и активностью воспаления, рентгенологическими изменениями и подвижностью позвоночника.

Установлено, что пациенты с активным АС имеют более низкие показатели плотности костной ткани в шейке бедра и в целом в бедре по сравнению с пациентами с низкой активностью болезни, в то время как плотность кости в позвоночнике у данных пациентов не различалась. При динамическом наблюдении оказалось, что минеральная плотность кости в позвоночнике увеличилась на 3,4%, а шейке бедра и в бедре в целом уменьшилась на 0,9% и 0,25% соответственно. Авторы делают вывод о целесообразности оценки минеральной плотности кости в динамике по проксимальным отделам бедра [5].

ОП обуславливает компрессионные переломы позвоночника, риск которых возрастает у пациентов с АС в 7 раз по сравнению с аналогичной по полу и возрасту группой здоровых лиц [31]. Переломы позвоночника существенно ухудшают прогноз АС, повышая смертность при данном заболевании [18]. Количество компрессионных переломов позвоночника, случившихся в течение 30 лет наблюдения за пациентами с АС после установления диагноза, составляет около 14%, по сравнению с 3,4% в общей популяции [31]. У пациентов с ОП позвоночника относительно небольшая травма может привести к перелому и дислокации с последующим повреждением спинного мозга, которое варьирует от небольших сенсорных нарушений до полной параплегии [4]. Среди пациентов с АС, име-

ющих среднюю продолжительность болезни 10,8 лет, у 18,8% выявлены переломы [29].

Патоморфологические особенности анкилозирующего спондилита

Особенностью патоморфологии АС является одновременное протекание в костной ткани процессов остеонеогенеза и остеопороза. Проявлениями остеонеогенеза являются синдесмофиты и патологическая оссификация, приводящие к нарушению подвижности позвоночника и тазобедренных суставов.

Концепция остеоиммунологии базируется на растущем интересе к взаимосвязям между иммунной системой и костью на анатомическом, сосудистом, клеточном и молекулярном уровнях [22]. Как при ревматоидном артрите (РА), так и при АС кость является мишенью воспаления. Активированные иммунные клетки в очагах воспаления продуцируют широкий спектр цитокинов, способных увеличивать костную резорбцию при РА и АС, что приводит к костным эрозиям, остеиту, перивоспалительной и системной потере костной ткани. При РА нарушается образование кости в перивоспалительных областях, что приводит к незаживающим эрозиям и образуется локальный замкнутый круг воспаления между синовитом, остеитом и локальной потерей костной ткани. В противоположность, перивоспалительное образование кости при АС повышается, что приводит к заживлению эрозий и потенциальному анкилозированию сакроилеальных сочленений и межverteбральных сочленений, а также к изменению биомеханических возможностей позвоночника. Эти изменения в костном ремоделировании и структуре лежат в основе повышенного риска вертебральных переломов (при РА и АС) и невертебральных переломов (при РА), и этот риск соотносится с тяжестью болезни, он независимый и накладывается на общий риск переломов. Локальная потеря костной ткани вследствие воспаления и остеита происходит рано, является предиктором эрозивной деструкции при РА и АС, а также синдесмофитов при АС, которые могут появляться несмотря на клинически значимое воспаление (так на-

зываемое разобщение). Используют возможность оценки перивоспалительной локальной потери костной массы, остеита и эрозий. Перивоспалительные изменения кости представляют собой перспективную область для дальнейших исследований в контексте остеоиммунологии.

Важнейшим патоморфологическим признаком АС является остеит. Патологическая грануляционная ткань, представляющая собой субстрат воспаления, содержит, главным образом, лимфоциты, плазмциты и макрофаги, а ее внедрение в суставной хрящ происходит со стороны кости, а не из синовиальной оболочки. По мере развития воспалительного процесса происходит уплотнение грануляционной ткани и ее перестройка в хрящевую, а затем в костную ткань (ремоделирование костной ткани). Параллельно с остеонеогенезом происходит деструктивный процесс с формированием эрозий хряща, субхондральной кости и последующей оссификации хряща, что приводит к возникновению анкилозов.

При сакроилеите наиболее ранними морфологическими изменениями являются остеит и миксоидное изменение костного мозга [21].

По мере угасания воспалительного процесса активизируется остеонеогенез, развивается субхондральный склероз суставных поверхностей крестцово-подвздошных суставов. В зонах соприкосновения субхондральной кости, капсулы сустава и костного мозга наблюдается гипervasкуляризация. Может развиваться синовит, который является вторичным и не относится к характерным признакам АС.

В крестцово-подвздошных суставах эрозированию в большей степени подвержен хрящ, покрывающий подвздошную кость, чем хрящ, покрывающий крестец. Оссификация хряща приводит к облитерации суставных щелей и анкилозу.

Поражение позвоночника характеризуется развитием спондилита. Первичными очагами воспаления являются зоны соприкосновения фиброзного кольца дисков и краев костной ткани позвонков. Развивается спондилит, следствием которого является эрозирование наружных волокон фиброзного коль-

ца, а на месте деструкции формируется костная ткань. Формируются синдесмофиты, соединяющие тела позвонков в малоподвижную структуру («бамбуковая палка»). Вовлечение в патологический процесс передней продольной связки при АС является вторичным по отношению к остеоиту.

Наблюдается воспаление суставов позвоночника, прежде всего, дугоотростчатых суставов (спондилоартрит), а также межпозвонковых дисков. В суставах позвоночника возникает как синовит, так и энтезит с оссификацией капсулы, миксоидным изменением костного мозга, хондронидной метаплазией, синхондрозом и оссификацией. В межпозвонковых дисках воспалительные изменения наиболее ярко выражены в зонах инсерций перивертебральных связок [39].

В результате глубоких трофических нарушений и значительного ограничения подвижности позвоночника развивается остеопороз.

Патологический процесс может распространяться и на периферические суставы, где возникают субхондральные грануляции, хондронидная метаплазия, синовит пролиферативного типа, который отличается от синовита при ревматоидном артрите отсутствием выраженной гиперплазии синовиоцитов и лимфогистиоцитарной инфильтрации синовиоцитов.

При АС достаточно редко наблюдаются формирование центральных эрозий суставного хряща, грубая деформация суставов и тотальные анкилозы. Преимущественно в патологический процесс вовлекаются малоподвижные, а также «корневые» (тазобедренные и плечевые) суставы. Поражение плечевого сустава представляет собой, как правило, энтезопатию, а поражение тазобедренного сустава имеет типичный воспалительный характер (коксит).

Таким образом, основными патоморфологическими признаками АС являются остеоит, миксоидное изменение костного мозга, вторичный синовит пролиферативного типа, энтезит с исходом в обызвествление, хондронидная метаплазия суставной капсулы и связочного аппарата, анкилозирование периферических суставов и суставов позвоночника как исход предшествующего синовита и капсулита.

Патогенетические механизмы развития остеопороза при анкилозирующем спондилите

ОП при АС имеет мультифакториальный характер. Ведущим патогенетическим звеном развития ОП при АС является воспаление. Воспаление поддерживает потерю костной ткани посредством стимуляции костной резорбции [9]. При оценке минеральной плотности костной ткани в шейке бедра у пациентов с АС получены данные о наличии корреляции степени остеопороза с индексами активности заболевания, уровнем СОЭ и С-реактивного белка [25]. Отмечена корреляция между концентрацией маркера костного метаболизма – Dpd и уровнями ИЛ-6, ФНО-альфа и С-реактивного белка в сыворотке крови. Минеральная плотность костной ткани в шейке бедра у пациентов с АС отрицательно коррелирует с активностью болезни по индексу BASDAI, уровню СОЭ и С-реактивного белка.

Воспаление при АС ассоциировано с потерей трабекулярной кости, что приводит к ОП, но также и с костным образованием, что приводит к развитию анкилозов в позвоночнике и КПС [11]. Это результируется в парадоксальном сочетании остеонегенеза и остеопороза, протекающих в зонах, расположенных рядом. Продолжаются дискуссии о том, что первично при АС: воспаление или остеонегенез, являются ли данные процессы последовательными патологическими событиями или компонентами физиологического защитного ответа.

Результаты исследований последних лет позволяют предположить, что структурные повреждения осевого скелета при АС являются следствием двухступенчатого ответа: первоначально развивается воспаление, которое инициирует последующий эрозивный процесс, сформированные очаги костной деструкции заполняются фиброзной тканью, подвергающейся в дальнейшем оссификации. Представлены результаты исследований, подтверждающие, что остеонегенез начинается после угасания воспалительного процесса. Активное воспаление вызывает торможение остеопролиферации, что связано, по-видимому, с тем, что провоспалительные

тельные цитокины, прежде всего ФНО- β , вызывают костную резорбцию и подавляют патологические пути, посредством которых активизируется остеобластогенез [15]. Таким образом, воспаление является первичным процессом по отношению к оссификации [14].

В развитии остеопороза при раннем АС (в течение 1-2 лет от развития первых симптомов заболевания) значительную роль играют провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-6 и др.), на поздних стадиях заболевания наибольшее значение имеет снижение двигательной активности пациентов [4].

Большое значение для развития остеопении и остеопороза у пациентов с АС имеет раннее начало заболевания и постоянно высокая активность воспалительного процесса [29]. Выявлена зависимость степени снижения минеральной плотности костной ткани и возраста больных АС, а также продолжительности болезни. Чаще остеопороз развивается у пациентов с синдесмофитозом, слиянием шейных позвонков и поражением периферических суставов.

Большое значение для регуляции процесса остеогенеза имеют факторы роста и костные морфогенетические протеины (bone morphogenetic proteins (BMP)) [12, 39]. Существуют несколько разновидностей BMP, каждая из которых имеет характерные свойства. Например, BMP2 и 4 стимулируют образование костной мозоли после перелома [17]. BMP2 также усиливает процессы регенерации сухожилий и костей, BMP7 противодействует репаративным процессам в сухожилиях и инициирует патологическую оссификацию [8]. Отмечена корреляция между концентрацией маркера костного метаболизма – Dpd и уровнями ИЛ-6, ФНО-альфа и С-реактивного белка в сыворотке крови [9].

Существенную роль в остеогенезе играет ангиогенез, так как инвазия сосудов в хрящ предшествует дальнейшему образованию костной ткани [24].

В регуляции костного ремоделирования большую роль играют активатор растворимого рецептора лиганда нуклеарного фактора каппа В (soluble receptor activator of NF- κ B ligand (sRANKL)) и остеопротегерин. sRANKL продуцируется остеобластами и Т-лимфоцитами. Он активирует специфический

рецептор RANK на остеокластах и дендритных клетках, стимулирует образование зрелых остеокластов, что приводит к повышению костной резорбции.

Остеопротегерин (остеокластингибирующий фактор) представляет собой гликопротеин, относящийся к семейству рецепторов ФНО. Остеопротегерин ингибирует активацию и дифференцировку остеокластов, препятствует связыванию sRANKL и RANK, тормозит костную резорбцию. У пациентов с АС sRANKL и отношение sRANKL/остеопротегерин значительно выше, чем у здоровых лиц, причем отношение sRANKL/остеопротегерин выше у больных, имеющих признаки активного воспалительного процесса. Сывороточные уровни sRANKL и соотношение sRANKL/OPG были значительно выше у пациентов с АС по сравнению с контролем. Это соотношение имело тенденцию к увеличению у пациентов со сниженной минеральной плотностью кости и рентгенологическими данными активного воспаления [25].

Известно, что RANKL, который связывает RANK, может вызвать активацию костной резорбции [28]. Остеопротегерин соревнуется с RANK за связывание с RANKL и ингибирует костную резорбцию. При исследовании взаимосвязи между встречаемостью остеопороза, клиническими признаками АС и полиморфизмом RANK, RANKL и OPG. Оказалось, что носители OPG GG генотипа имеют больший риск АС, чем носители GC и CC генотипов. Возраст начала болезни и частота периферического артрита значительно отличались среди пациентов, имеющих OPG G1181C генотип. HLA-B27 позитивные пациенты с С аллелью OPG имели самый ранний возраст начала болезни, далее следовали пациенты с G аллелью OPG, далее HLA-B27 негативные пациенты с OPG G аллелью и HLA-B27 негативные лица с OPG С аллелью. Таким образом, OPG G1181C полиморфизм может быть ассоциирован с развитием АС и клиническими проявлениями заболевания.

Большое значение в патогенезе остеопороза при АС имеют повышенный костный обмен, воспаление и низкий уровень витаминов Д [35].

При АС отмечено снижение минеральной плотности кости в позвоночнике и бедре и снижение уровня витамина Д по сравнению с контрольной группой [36]. Установлена обратная корреляция между сывороточным уровнем 25-(ОН)D3 и величиной СОЭ, однако С-реактивным белком такой корреляции не выявлено. Необходимо мониторировать не только минеральную плотность кости, но и уровень витамина Д.

Полученные за последнее время факты свидетельствуют о том, что одним из основных белков, участвующих в костной резорбции, является остеокальцин [20]. Остеокальцин является секреторным фосфорилированным сиалопротеином, секретруемым остеобластами. Его основная функция заключается в связывании остеокластов [20.] Усиление экспрессии остеокальцина происходит под влиянием провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИФН- γ и др.) [20].

У пациентов с АС установлено повышение концентрации остеокальцина в сыворотке крови по сравнению со здоровыми лицами. Его величина не коррелирует с показателями активности заболевания, в частности с величиной индекса BASDAI, уровнем СОЭ и С-реактивного белка. Терапия блокаторами ФНО не оказывает существенного влияния на исходный уровень остеокальцина.

Таким образом, остеокальцин имеет большее отношение к ремоделированию костной ткани при АС, чем к активности воспалительного процесса [27].

Особенностями ОП при АС является снижение костной плотности в позвоночнике и шейке бедра, ассоциированное с повышением костного обмена при незначительных изменениях в параметрах кальциево-фосфорного обмена. Гистологически ОП при АС характеризуется снижением костеобразования и нормальной или повышенной резорбцией кости [3].

Инструментальные исследования остеопороза, применение при анкилозирующем спондилите

Остеопороз при АС чаще касается осевого скелета, а не периферических суставов,

как при РА [29]. Зачастую у пациентов с АС наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани в поясничных позвонках и в шейке бедренной кости, в то время в костях кисти (запястье) и лучевой кости минеральная плотность костной ткани остается нормальной [34].

Факторами риска остеопороза являлись: низкий индекс массы тела, длительность болезни, персистирующая высокая активность, высокие уровни СОЭ, С-реактивного белка, индекса BASFI, BASDAI. Переломы позвоночника ассоциировались с возрастом пациентов, продолжительностью болезни, высокими уровнями BASFI, BASRI и сниженными величинами костной плотности (Т-критерием в бедре), наличием остеопороза в других областях [29]. Остеопороз и неоостеогенез сосуществуют при АС, но остеопороз характерен для ранних стадий, а неоостеогенез – для более поздних, когда формируются синдесмофиты [37]. Предрасполагающим фактором является обездвиживание позвоночника вследствие анкилозов, воспалительные цитокины, которые увеличивают костную резорбцию, продолжительное использование нестероидных противовоспалительных препаратов, дефицит половых стероидных гормонов.

При проведении денситометрии у пациентов с АС необходимо учитывать наличие синдесмофитов, которые могут стать причиной псевдоувеличения минеральной плотности.

Зачастую при значительном снижении минеральной плотности кости в позвоночнике и шейке бедра карпальная и радиальная плотность кости остаются в пределах нормы. При позднем АС возникают трудности проведения DEXA, т.к. экстраспинальная кость может нивелировать остеопороз в позвоночнике [4].

При оценке минеральной плотности костной ткани в позвоночнике, бедре и лучевой кости с использованием DEXA, двуэнергетической количественной компьютерной томографии и периферической компьютерной томографии у 108 пациентов с АС [6] получены следующие результаты. Остеопения бедра и позвоночника была обнаружена у 56% и 41% пациентов соответственно. У пациентов с длительностью болезни до 5 лет остеопороз (при оцен-

ке в бедре и позвоночнике) имели 11% и 15% пациентов соответственно. У пациентов с продолжительностью болезни более 10 лет остеопороз был обнаружен в 29% пациентов в бедре и только у 4% в позвоночнике. При использовании двуэнергетической компьютерной томографии позвоночника остеопения выявлена у 59% пациентов с ранним АС и у 36% пациентов с длительным течением болезни имели остеопению, а у 18% пациентов с длительным течением болезни был выявлен остеопороз.

По мере прогрессирования АС изменяются подходы к выбору метода оценки минеральной плотности кости. Так, с помощью DEXA остеопения и остеопороз были выявлены при раннем АС у 5% и 9,2% пациентов соответственно; по данным одноэнергетической количественной компьютерной томографии SE-QCT остеопения была диагностирована у 11,8% и остеопороз у 30,3% пациентов. Периферическая костная плотность показала снижение у 17,6% пациентов по данным DEXA [1]. Таким образом, авторы делают вывод о целесообразности использования DEXA для оценки минеральной плотности кости при раннем АС, в то время как на поздних стадиях заболевания приоритет следует отдавать SE-QCT, так как данная методика позволяет произвести селективную оценку состояния трабекулярной и кортикальной кости. У одних и тех же пациентов, длительно болеющих АС, с помощью DEXA выявляются признаки остеопении, а при использовании SE-QCT диагностируется остеопороз.

В лечении пациентов с АС и остеопорозом важно сочетать контроль над воспалением (с использованием блокаторов ФНО-альфа) и костным ремоделированием (с использованием бисфосфонатов) [3]. Различные РКИ показали, что бисфосфонаты влияют на клинические проявления АС как со стороны аксиального скелета, так и со стороны периферических суставов. Лабораторные параметры воспаления при этом как правило не поддаются контролю. Доказано улучшение рентгенологической картины заболевания на фоне приема памидроната [37]. Биологические агенты (ФНО блокаторы и блокаторы активации Т-клеток блокируют активность болезни

и разрушение суставов. Они также способны остановить резорбцию костной ткани у пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями [13].

Заключение

Таким образом, при анкилозирующем спондилите существует повышенный риск развития остеопороза. Данная проблема требует мониторинга минеральной плотности костной ткани у пациентов с анкилозирующим спондилитом и предполагает использование медикаментозных средств для профилактики и лечения остеопороза.

Литература

1. Ankylosing spondylitis and bone mineral density - what is the ideal tool for measurement? / U. Lange [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2005. – Vol. 26(2). – P. 115-120.
2. Ankylosing spondylitis: an overview / J. Sieper [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – Vol. 61. – P. 8-18.
3. Ardizzone, M. Ankylosing spondylitis and osteoporosis / Ardizzone M., Javier R.M., Kuntz J.L. // *Rey Med Interne.* – 2006. – Vol. 27(5). – P. 393-399.
4. Bessant, R. How should clinicians manage osteoporosis in ankylosing spondylitis? / R. Bessant, A. Keat // *J. Rheumatol.* – 2002. – Vol. 29(7). – P. 1511-1519.
5. Bone loss in ankylosing spondylitis: does syndesmophyte formation have an influence on bone density changes? / A. Kaya [et al.] // *Med. Princ. Pract.* – 2009. – Vol. 18(6). – P. 470-476.
6. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes / K. Karberg [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 32(7). – P. 1290-1298.
7. Bone mineral density in women with ankylosing spondylitis / X. Juanola [et al.] // *J. Rheumatology.* – 2000. – Vol. 27. – P. 1028-1031.
8. Bone morphogenetic proteins 1 and 12 alter the attachment of tendon to bone in a rat model: a histological and biomechanical investigation / G. Hattersley [et al.] // *Transactions of the Orthopedic Research Society.* – 1998. – Vol. 23. – P. 91-16.
9. Bone tissue metabolism in men with ankylosing spondylitis / I. Korczowska [et al.] // *Adv. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 56(2). – P. 264-269.
10. Braun, J. Inception cohorts for spondyloarthropathies / J. Braun, J. Sieper // *Z. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 59. – P. 117-121.
11. Carter, S. Osteoporosis: a paradox in ankylosing spondylitis / S. Carter, R.J. Lories // *Curr. Osteoporos. Rep.* – 2011. – Vol.9(3). – P. 112-115.
12. Cartilage-derived morphogenetic proteins and osteogenic protein-1 differentially regulate

- osteogenesis / L. Erlacher [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 1998. – Vol. 13. – P. 383-392.
13. Confavreux, C.B. Systemic bone effects of biologic therapies in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis / C.B. Confavreux, R.D. Chapurlat // *Osteoporosis Int.* – 2011. – Vol. 22(4). – P. 1023-1036.
 14. Critical appraisal of assessment of structural damage in ankylosing spondylitis: implications for the treatment outcomes / J. Sieper [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58. – P. 649-656.
 15. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling / D. Diarra [et al.] // *Nat. Med.* – 2007. – Vol. 13. – P. 156-163.
 16. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis – results from the German rheumatological database / A. Zink [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27. – P. 613-622.
 17. Ectopic induction of tendon and ligament in rats by growth and differentiation factors 5, 6 and 7, members of the of the TGF-beta gene family / N.M. Wolfman [et al.] // *Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 100. – P. 321-330.
 18. El Maqhraqui, A. Osteoporosis and ankylosing spondylitis / A. El Maqhraqui // *Joint Bone Spine.* – 2009. – Vol. 71(4). – P. 291-295.
 19. Employment, work disability and workdays lost in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study of Dutch patients / A. Boonen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2001. – Vol. 60. – P. 353-358.
 20. Enhancement of osteoclastic bone resorption and suppression of osteoblastic bone formation in response to reduced mechanical stress do not occur in the absence of osteopontin / M. Ishijima [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2001. – Vol. 193. – P. 399 - 404.
 21. Francois, R.J. Entheses and enthesitis: a histopathologic review and relevance to spondyloarthritides / R.J. Francois, J. Braun, M.A. Khan // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2001. – Vol. 13(4). – P. 255-264.
 22. Geusens P., Lems W.F. Osteoimmunology and osteoporosis / *Arthritis Res. Ther.* – 2011. – Vol. 13(5). – P. 242.
 23. Grann, J.T. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients / J.T. Grann, J.F. Skomsvoll // *Br. J. Rheumatol.* – 1997. – Vol. 36. – P. 766-771.
 24. Harper, J. Cartilage to bone – angiogenesis leads to way / J. Harper, M. Klagsbrun // *Nat. Med.* – 1999. – Vol. 5. – P. 617-618.
 25. Kim, H.R. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors-kappa B ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis / H.R. Kim, H.Y. Kim // *Rheumatology (Oxford).* – 2006. – Vol. 45(10). – P. 1197-1200.
 26. Magrey, M. Osteoporosis in ankylosing spondylitis / M. Magrey, M. Khan // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2010. – Vol. 12(5). – P. 332-335.
 27. Osteopontin might be involved in bone remodeling rather than in inflammation in ankylosing spondylitis / S.T. Choi [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2008. – Vol. 47(12). – P. 1775-1779.
 28. Osteoprotegerin genetic polymorphisms and age of symptom onset in ankylosing spondylitis / C.H. Huanq [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2011. – Vol. 50(2). – P. 359-365.
 29. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis / I. Ghazlani [et al.] // *Bone.* – 2009. – Vol. 44(5). – P. 772-776.
 30. Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors / J. Braun [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1998. – Vol. 41. – P. 58-67.
 31. Przepiera-Bedzak, H. The value of researches, which assess bone mineral density and bone metabolism in patients with ankylosing spondylitis, in detecting osteoporosis / H. Przepiera-Bedzak // *Ann. Acad. Med. Stetin.* – 2007. – Vol. 53(3). – P. 39-47.
 32. Relative value of the lumbar spine and hip bone mineral density and bone turnover markers in men with ankylosing spondylitis / L. Muntean [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2011. – Vol. 30(5). – P. 691-695.
 33. Shah, A. Echocardiographic features of mitral regurgitation due to ankylosing spondylitis / A. Shah // *Am. J. Med.* – 1987. – Vol. 82. – P. 353-356.
 34. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a follow up study / J. Gratacos [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46(12). – P. 3390-3391.
 35. The relation between bone mineral density, bone turnover markers, and vitamin B status in ankylosing spondylitis in patients with active disease: a cross-sectional analysis / S. Arends et al. // *osteoporosis Int.* – 2011. – Vol. 22(5). – P. 1431-1439.
 36. The relation between osteoporosis and vitamin B думуды and disease activity in ankylosing spondylitis / Mermerci Baskan [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2010. – Vol. 30(3). – P. 375-381.
 37. Toussirot, E. Osteoporosis in ankylosing spondylitis / E. Toussirot, Wendling D. // *Presse Med.* – 1996. – Vol. 25(15). – P. 720-724.
 38. Toussirot, E. Antiinflammatory treatment with bisphosphonates in ankylosing spondylitis // E. Toussirot, B. Wendling // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 19(94). – P. 340-345.
 39. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detecting of early and advanced sacroiliitis in spondyloarthropathy patients / J. Braun [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1994. – Vol. 37. – P. 1039-1045.

© ПАЛЬГУЕВА А.Ю., ПОДОЛИНСКАЯ Н.А., 2012

СОСТОЯНИЕ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

ПАЛЬГУЕВА А.Ю., ПОДОЛИНСКАЯ Н.А.

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

Резюме. Обследовано 75 больных ревматоидным артритом (РА) и 29 здоровых лиц, не имеющих клинических проявлений атеросклероза и факторов риска его возникновения. Выполнено ультразвуковое исследование артериальных сосудов с измерением толщины интима-медиа (КИМ) сонных артерий и расчетом суммарной площади поражения атеросклеротическими бляшками. Установлено, что РА сопровождается функциональными и органическими изменениями сосудов. Эти изменения коррелируют с возрастом больных, длительностью РА, суставным индексом Ричи, уровнем С-реактивного протеина, проатерогенными изменениями липидного спектра сыворотки крови.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, атеросклероз.

Abstract. 75 patients with rheumatoid arthritis (RA) and 29 healthy subjects without clinical manifestations of atherosclerosis or risk factors of its development were studied. All patients underwent ultrasonic investigation of the arterial vessels with the measurement of the intima-media thickness (IMT) of carotids and sizing up of the total area of atherosclerotic plaques lesion. It has been determined, that RA is accompanied by functional and organic atherosclerotic changes of arterial vessels. These signs of atherosclerosis in RA positively correlate with the patients' age, duration of the disease, Ritchie index, C-reactive protein level, proatherogenic changes in serum lipid profile.

Системные заболевания соединительной ткани ассоциируются с ранним развитием атеросклероза и таких опасных его осложнений, как инфаркт миокарда и инсульт. В последние годы установлено, что ревматоидный артрит (РА), основными клиническими проявлениями которого являются суставные поражения в виде эрозивного артрита, проявляющегося болью и припухлостью

суставов, приводит к все еще необъясненному увеличенному риску возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2, 3].

Ускоренное развитие атеросклеротической болезни при РА, которое во многом определяет прогноз при этом заболевании, невозможно объяснить с позиции классических факторов риска. Предполагается, что такая связь, возможно, обусловлена некоторым параллелизмом аутоиммуно-воспалительных реакций при этих заболеваниях. На сегодняшний момент доказана ассоциация атероскле-

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Строителей, д.12/1, кв. 92. Моб.тел.: +375 (33) 675-48-72 – Пальгуева А.Ю.

роза и РА, в то же время остается целый ряд вопросов, требующих дальнейшего изучения.

Важным представляется изучение ранних доклинических стадий атеросклеротического поражения магистральных артерий у данной категории пациентов, а также взаимосвязь состояния сосудистого русла в зависимости от клинико-лабораторных характеристик течения суставной патологии

Общеизвестным является факт, что основной причиной ухудшения качества жизни пациентов с РА является хронический болевой синдром. С одной стороны, болевой синдром может быть обусловлен активным воспалительным процессом, с другой - деструкцией тканей и анатомическими изменениями в хрящах, костях и мягких периартикулярных тканях. Причиной болевого синдрома у этих пациентов также могут быть системные проявления РА (васкулит, перикардит, плеврит, полиневропатия), осложнения медикаментозной терапии, коморбидные состояния. В частности болевые ощущения в области живота могут быть связаны с НПВС-гастропатией, остеоохондрозом поясничного отдела позвоночника и, возможно, с атеросклеротическим поражением брюшного отдела аорты. Установить точную причину болей в животе возможно при помощи эхоконтролируемой пальпации во время проведения ультразвукового исследования органов брюшной полости.

Целью исследования являлось изучение состояния магистральных артерий у больных РА во взаимосвязи с клиническими особенностями течения суставной патологии, активностью воспалительного процесса, показателями липидного обмена, а также определение возможных источников болевых ощущений в области живота при проведении эхоконтролируемой пальпации.

Методы

Для достижения цели работы в исследовании было включено 75 пациентов, страдающих РА. В качестве контрольной группы (КГ) выступили 28 здоровых лиц.

Диагноз РА устанавливался в соответствии с модифицированными критериями

Американской Коллегии Ревматологов (ACR) [4].

Средний возраст больных РА составил $38,7 \pm 7,4$ лет. Обследовано мужчин – 5 (6,7%), женщин – 70 (93,3%). Продолжительность анамнеза РА в среднем составила $8,3 \pm 5,4$ лет. Серопозитивный вариант РА имел 51 (68 %) человек, серонегативный – 24 (32%). Активность воспалительного процесса I степени была характерна для 9 (12%) больных, II – для 47 (62,7%), III – для 19 (25,3%). Рентгенологическая II стадия была определена у 32 (42,7%) лиц, III – у 27 (36%), IV – у 16 (21,3%). Функциональный класс I установлен в 31 (41,3%) случае, II – в 41 (54,7%), III – в 3 (4%). Экстраартикулярные проявления РА были у 14 (18,7%) человек. Ревматоидные узелки выявлены у 9 (12%) больных, системная амиотрофия – у 2 (2,7%), полинейропатия – у 1 (1,3%), лимфоаденопатия – у 3 (4%). Базисную терапию получали 66 (88%) обследованных лиц, из них 1 (1,3%) больной получал сульфасалазин 2,0 г ежедневно, остальные 65 (86,7%) – метотрексат в дозе от 7,5 до 15 мг в неделю (7,5 мг было назначено в 8 (10,7%) случаях, 10 мг – в 37 (49,3%), 12,5 мг – в 16 (21,3%), 15 мг – в 4 (5,3%)). Дополнительно 20 (26,7%) больных принимали ежедневно метилпреднизолон в дозе от 2,5 до 10 мг. Все регулярно использовали НПВС (нимесулид, диклофенак, миелоксикам).

Оценку суставного поражения проводили с помощью индекса Ричи, среднее значение – $12,7 \pm 6,4$. Пациентам предлагалось дать общую оценку состояния своего здоровья и выраженность болевого синдрома по визуальной-аналоговой шкале (ВАШ), которые составили $42,8 \pm 18,8$ и $58 \pm 13,3$, соответственно.

Выполнялась ультразвуковая двумерная эхография артерий в серой шкале. Сопоставление ТИМ между исследуемыми группами проводилась по результатам ее оценки в сонных артериях.

Для уточнения источников болевых ощущений во время проведения ультразвукового исследования органов брюшной полости проводилась эхоконтролируемая пальпация луковицы двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря, абдоминальной аорты, позвоночника.

Выраженность болевых ощущений оценивалась при помощи ВАШ.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась программами из пакета STATISTICA 6.0. Использовались методы описательной статистики, включающие оценку средних величин, стандартного отклонения ($M \pm s$, где M – среднее арифметическое, s – стандартное отклонение). Исследование связанных событий выполнялось путем вычисления коэффициента корреляции Спирмена. Для оценки достоверности использовался U-критерий Манна-Уитни. Для всех видов анализа статистически достоверным считали значения вероятности превышающей 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

При проведении ультразвуковой ангиографии в группе РА у 27 (36%) пациентов установлено наличие утолщения КИМ сонных артерий. В КГ у всех обследованных толщина КИМ сонных артерий не превышала нормальных значений. Толщина КИМ сонных артерий в группе РА составила 0,8 мм (0,7–0,9). В группе здоровых лиц толщина КИМ оказалась 0,6 мм (0,6–0,7). Таким образом, в группе РА толщина КИМ была достоверно ($p < 0,001$) больше, чем у обследованных лиц КГ.

В группе РА обнаружены статистически достоверные различия по толщине КИМ между подгруппами с разной длительностью анамнеза заболевания. В подгруппе РА с длительностью заболевания до 5 лет (21 человек) утолщение КИМ установлено в 1 (4,8%) случае. При этом в подгруппе с длительностью РА 5–9 лет (26 человек) значения толщины КИМ 0,9 мм и более встречались у 5 (19,2%) обследованных. При продолжительности РА 10 лет и более (28 человек) утолщение КИМ встречалось у 21 (75%) человека. Достоверно ($p < 0,05$) установлено наличие различий по частоте встречаемости утолщения КИМ между подгруппой с длительностью заболевания 10 лет и более с подгруппами с меньшей продолжительностью РА.

При РА была выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем СРП и

толщиной КИМ сонных артерий ($r=0,79$, $p < 0,001$).

Выявлена умеренная прямая корреляционная взаимосвязь между толщиной КИМ сонных артерий и индексом Ричи.

В группе РА достоверно ($p < 0,05$) толщина КИМ в подгруппе с IV рентгенологической стадией артрита была выше, чем при II и III стадиях заболевания.

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

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

У 22 (29,3%) пациентов с РА в артериальных сосудах присутствовали очаги атерматоза. Достоверно ($\chi^2=8,75$, $p < 0,05$) присутствие атеросклеротических бляшек, в сосудах обследованных лиц, было ассоциировано с РА. В КГ очагов атероматоза в сосудах обнаружено не было. При РА имеет место поражение артериального русла атеросклеротическими бляшками, которые были обнаружены в различных сосудистых регионах (сонные артерии, абдоминальный отдел аорты и сосуды нижних конечностей, плечевые артерии).

Имели место статистически достоверные ($p < 0,001$) различия по продолжительности РА между подгруппой с атеросклеротическими бляшками и без них. Продолжительность анамнеза РА в подгруппе с очагами атероматоза со-

ставила 12 лет (10–15), в подгруппе без атеросклеротических бляшек – 5 лет (3–8).

Установлено, что для пациентов, в сосудах которых выявлены атеросклеротические бляшки, были характерны более высокие значения индекса Ричи.

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

При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости проводилась эхоконтролируемая пальпация. При этом 36 (48%) человек указывали на наличие болевых ощущений. В 15 (20%) случаях болевые ощущения выявлялись при пальпации поясничного отдела позвоночника, выраженность которых по шкале ВАШ составила 48 (36-59). В 21 (28%) случаях пациенты указывали на болезненные ощущения при пальпации абдоминального отдела аорты и их интенсивность оказалась 42 (31-65). При этом в данной группе пациентов выявлены признаки атеросклеротического поражения аорты: изменение контура сосуда в виде извитости, неоднородная структура сосудистой стенки, неровности, неоднородности интимальной зоны. Атеросклеротические бляшки в брюшной аорте обнаружены в 21 (28%) случае. Единичные очаги атероматоза выявлены у 9 (12%) человек, множественные – у 12 (16%). Во всех случаях атеросклеротические бляшки были гомогенной структуры с ровной поверхностью. По распространенности атеросклеротические бляшки были локальными, по локализации – сегментарными. Гемодинамических нарушений не вызывали.

Заключение

1. РА характеризуется ранним возникновением атеросклеротических изменений артериальных сосудов. В группе РА утолщение

КИМ сонных артерий определялось у 27 (36%) пациентов, что достоверно чаще в КГ. Толщина КИМ сонных артерий при РА оказалась 0,8 мм (0,7–0,9), что было выше, чем в КГ.

2. При РА атеросклеротические бляшки выявлялись в сосудах 22 (29,3%) человек, что достоверно чаще, чем в КГ. Очаги атероматоза обнаружены в сонных артериях (18,7%), абдоминальном отделе аорты (28%), подвздошных (16%), бедренных (12%), плечевых (4%) артериях.

3. У пациентов с РА выявлена ассоциация между толщиной КИМ сонных артерий и некоторыми клинико-лабораторными характеристиками течения заболевания (длительность РА, выраженность суставного синдрома, уровень СРП в сыворотке крови, рентгенологическая стадия, серопозитивность по ревматоидному фактору, наличие системных проявлений).

4. При проведении эхоконтролируемой пальпации в 22 (29,3%) случаях выявлены болевые ощущения, которые были связаны с изменениями позвоночника (68,2%), а также атеросклеротическими изменениями абдоминального отдела аорты (31,8%).

Литература

1. Ревматоидный артрит (клиника, диагностика, лечение) / В.И. Мазуров [и др.] // Спб., МедМассМедиа; 2000.
2. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis / N. Goodson // Curr. Opin. Rheumatol. – 2002. – Vol. 14. – P. 115-120.
3. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis not explained by traditional cardiovascular risk factors / I.D. Rincon [et al.] // Arthritis Rheum. – 2001. – Vol. 44. – P. 2737-2748.
4. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis / F.C. Arnett [et al.] // Arthritis Rheum. – 1988. – P. 315-324.

Поступила 03.09.2012 г.

Принята в печать 05.09.2012 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АНТИБИОТИКАМ ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ В СТАЦИОНАРАХ ГОРОДА ВИТЕБСКА

ФЕДЯНИН С.Д.*, ОКУЛИЧ В.К.*, КОНОПЕЛЬКО Е.А.** , КОВАЛЕНКО А.А.* ,
КРИШТОПОВ Л.Е.* , САЧЕК М.Г.* , СОКОЛОВСКИЙ В.О.***

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,*
Республиканский научно-практический центр «Инфекция в хирургии»,**
ГУЗ «Витебская городская центральная клиническая больница»***

Резюме. Бактериологическими методами в период с 2010 по 2012 год обследованы 258 пациентов с хирургическими инфекциями, находящихся на лечении в РНПЦ «Инфекция в хирургии» на базе Витебской областной клинической больницы, и 49 пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями и осложнениями из Центральной городской клинической больницы города Витебска.

Идентификация микроорганизмов проводилась с помощью тест-систем на биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMerieux» (Франция) и с использованием разработанной нами тест-системы «ИД-ЭНТЕР» для идентификации энтеробактерий. Оценку чувствительности к антибактериальным препаратам проводили на биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMerieux», а также с помощью разработанных нами тест-систем «АБ-СТАФ», «АБ-ПСЕВ», «АБ-ЭНТЕР», «АБ-ГРАМ (-)» для определения чувствительности стафилококков, псевдомонад, энтеробактерий и грамотрицательной флоры.

Выявлены достоверные отличия в этиологической структуре и резистентности к антибиотикам микрофлоры в исследуемых стационарах. На основании данных об этиологической структуре и чувствительности к антибиотикам разработана схема эмпирической антибиотикотерапии хирургических инфекций в Центральной городской клинической больнице города Витебска.

Ключевые слова: антибиотик, чувствительность к антибиотикам, хирургические инфекции.

Abstract. Over a period of time from 2010 till 2012 we examined 258 patients with surgical infections treated at the Vitebsk Regional Clinical Hospital and 49 patients from the Vitebsk Central Town Hospital in the bacteriological laboratory. Strains of microorganisms were identified with the help of commercial biochemical test-systems ATB Expression of the firm «bioMerieux» (France) and with the use of the original test-system «ID-ENTER» for the identification of enterobacteria. Sensitivity to antibiotics was determined with the help of the above-mentioned test-system ATB Expression and by means of our own original test-systems «AB-STAPH», «AB-PSEU», «AB-GRAM(-)» and «AB-ENTER» designed for sensitivity determination of staphylococci, pseudomonads, enterobacteria and gram-negative flora. We found the reliable differences in the etiological structure and strains sensitivity to antibiotics between the investigated hospitals and developed the empiric antibiotic therapy scheme for the treatment of surgical infections at the Vitebsk Central Town Hospital.

Одной из важнейших причин появления и распространения антибиотикорезистентности является нерациональное

применение антимикробных препаратов в клинической медицине [1, 2, 3], которое значительно ухудшает качество лечения, способствует формированию госпитальных штаммов микроорганизмов, приводит к неоправданным потерям крайне ограниченных финансовых ресурсов в развивающихся странах [4, 5]. По данным ВОЗ, в среднем почти 75% противо-

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной хирургии.
Моб.тел.: +375 (29) 511-89-09, e-mail: vokul@mail.ru
— Федянин С.Д.

микробных средств назначаются нерационально [6].

Неадекватное использование антибиотиков включает назначение их при отсутствии показаний и в недостаточных (неэффективных) дозах, применение необоснованно длительных или коротких курсов антибиотикотерапии, использование антибиотиков для лечения вирусных инфекций и неинфекционных патологий, применение антибиотиков широкого спектра действия в ситуациях, когда могут эффективно использоваться антибиотики с узким спектром действия [1, 7, 8]. Кроме того, достаточно часто имеет место применение уже ставших привычными и в значительной степени потерявших свою эффективность препаратов, а также стремление использовать только самые новые [8, 9].

По данным научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии Республики Беларусь, применение в работе учреждений здравоохранения формуляров эмпирической противомикробной терапии декларируется только в 26,8%. Это означает, что научно обоснованная антибактериальная терапия и рациональное применение противомикробных средств в большинстве лечебно-профилактических учреждений клиницистами не используется [10]. Кроме того, часто отсутствует согласованность в работе врачей-клиницистов и клинических микробиологов, а также недостаточный уровень практических навыков и знаний у клиницистов по вопросам бактериальной резистентности и госпитальной эпидемиологии [8, 11].

Антибактериальная терапия является одним из важных звеньев лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями и осложнениями на фоне комплексного консервативного и хирургического лечения [12, 13].

В настоящее время является весьма проблемным проведение антибиотикотерапии хирургических инфекций, вызванных экзогенными аэробными и факультативно-анаэробными, часто нозокомиальными микроорганизмами, которые характеризуются многообразием возбудителей, способностью передачи от пациента к пациенту и медработника к пациенту, низкой чувствительностью к антибиоти-

кам, высокими темпами роста резистентности и множественной устойчивостью. Это диктует необходимость детального изучения этиологической структуры данных экзогенных возбудителей и их резистентности к антибиотикам с последующей разработкой схем рациональной антибиотикотерапии для конкретного отделения стационара [9, 11, 14].

Целью исследования было произвести сравнительный анализ этиологической структуры и резистентности микрофлоры к антибиотикам в РНПЦ «Инфекция в хирургии» на базе отделения гнойной хирургии Витебской областной клинической больницы (ВОКБ) и в отделении проктологии Центральной городской клинической больницы города Витебска (ЦКБ).

Методы

На базе бактериологической лаборатории РНПЦ «Инфекция в хирургии» в период с 2010 по 2012 год обследованы бактериологическими методами 258 пациентов, находящихся на лечении в ВОКБ, и 49 пациентов с хирургической инфекцией из ЦКБ.

Для выделения стрептококков использовали 5% кровяной Колумбия-агар, стафилококки выделяли на высокоселективном желточном-солевом агаре с азидом натрия, для кишечной группы бактерий использовали среду Эндо с генциан-фиолетовым, псевдомонады выделяли на среде ЦПХ, посев на микробы группы протей производили по методу Шукевича.

Идентификация микроорганизмов проводилась с помощью тест-систем на биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMérieux» (Франция) и с использованием разработанной нами тест-системы «ИД-ЭНТЕР» для идентификации энтеробактерий. Оценку чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам проводили на биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMérieux», а также с помощью разработанных нами тест-систем «АБ-СТАФ», «АБ-ПСЕВ», «АБ-ЭНТЕР», «АБ-ГРАМ (-)» для определения чувствительности стафилококков, псевдомонад, энтеробактерий и грамотрицательной флоры.

Результаты и обсуждение

От 258 больных ВОКБ выделено 115 (44,27%) микроорганизмов представителей рода *Staphylococcus*, 75 штаммов (34,06%) семейства *Enterobacteriaceae*, 28 штаммов (11,24%) *P.aeruginosa*, 24 штамма *Acinetobacter* spp. (9,64%), 7 штаммов (2,81%) *S.pyogenes*. Отрицательные результаты первичных посевов получены при исследовании микрофлоры в 3 случаях.

Стафилококки были представлены *S.aureus* – 102 (40,96%) и *S.epidermidis* – 13 изолятов (5,22%).

Энтеробактерии были идентифицированы как *E.coli* – 43 (17,27%), *Proteus* spp. – 20 (8,03%), *Citrobacter freundii* – 7 (2,81%), *Klebsiella* spp. – 5 (2,01%).

Наиболее часто встречались следующие микробные ассоциации: *S.aureus* + представитель энтеробактерий – 42 (67,74%), *S.aureus* + *Acinetobacter* spp. – 11 (17,74%), *S.aureus* + *P.aeruginosa* – 9 (14,52%).

В процессе изучения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам установлено, что штаммы золотистого стафилококка оказались наименее устойчивы к ванкомицину (0%), имипенему (15%), меропенему (21%), офлоксацину (21,1%), амикацину – 36% резистентных штаммов. Более высокий уровень устойчивости был продемонстрирован к цефазолину (43%), ципрофлоксацину (45%), цефотаксиму (46%), нетилмицину (50%), оксациллину (55,2%), линкомицину – 61% устойчивых штаммов. Наибольшая резистентность изолятов *S.aureus* выявлена к эритромицину (68%), клиндамицину (70%), цефепиму (80%), цефтазидиму – 100% резистентных штаммов.

Изоляты энтеробактерий показали наименьшую резистентность к имипенему (3%), меропенему (6,5%), цефепиму (11%), офлоксацину (18,4%), амикацину (18,6%), левофлоксацину (25%), цефтазидиму (26%), цефтриаксону (28%), ципрофлоксацину (31,25%), гентамицину (37,5%), цефотаксиму – 39% резистентных штаммов. Более высокий уровень устойчивости был продемонстрирован к амоксициллину+клавуланат (50%), цефоперазону (52%), хлорамфениколу – 67% устойчивых штаммов. Высокая степень резистентности была выявлена к

ампициллину (70%), эритромицину (100%), клиндамицину – 100% резистентных штаммов.

Наибольшую устойчивость к антибиотикам в ходе исследования продемонстрировали псевдомонады. Они оказались наименее устойчивы к цефепиму (35,5%), цефоперазону (42%), имипенему (42%), цефтазидиму (44,4%), меропенему (50%), нетилмицину (50%), цефалексину (50%), гентамицину (50%), амикацину – 53,5% резистентных штаммов. Высокая устойчивость отмечена к ципрофлоксацину (80%), офлоксацину (83,3%), цефтриаксону (100%), левофлоксацину (100%), ампициллину+сульбактам (100%), амоксициллину+клавуланат – 100% устойчивых изолятов.

Штаммы неферментирующих грамотрицательных палочек оказались наименее устойчивы к меропенему (22,7%), имипенему (33%), офлоксацину – 59% резистентных штаммов. Высокая устойчивость отмечена к ципрофлоксацину (71,4%), цефтриаксону (75%), амикацину (79%), цефепиму (90,5%), цефтазидиму (91%), цефоперазону (92,3%), цефазолину (100%), клиндамицину (100%), азитромицину (100%), гентамицину (100%), хлорамфениколу – 100% устойчивых изолятов.

От 49 пациентов с хирургической инфекцией из ЦКБ выделено 30 штаммов (41,67%) семейства *Enterobacteriaceae*, 27 (37,5%) представителей *S.aureus*, 8 штаммов (11,11%) *P.aeruginosa*, 4 штамма *Acinetobacter* spp. (5,56%), 2 штамма (2,78%) *Enterococcus* spp. и один изолят *Gemella haemolysans* (1,39%). Отрицательные результаты первичных посевов получены при исследовании микрофлоры в 1 случае.

Энтеробактерии были идентифицированы как *E.coli* – 13 штаммов (18,06%), *Proteus* spp. – 7 (9,72%), *Klebsiella* spp. – 7 (9,72%) и по одному изоляту *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Providencia rettgeri* (1,39%).

Наиболее часто встречались следующие микробные ассоциации: *S.aureus* + представитель энтеробактерий – 10 (71,43%), *S.aureus* + *P.aeruginosa* – 4 (28,57%).

Штаммы золотистого стафилококка оказались наименее устойчивы к ванкомицину (0%), гентамицину (0%), амикацину (9%), офлоксацину (23,08%), хлорамфениколу (25%), оксациллину (26,92%), ципрофлокса-

цину - 33,33% резистентных штаммов. Более высокий уровень устойчивости был продемонстрирован к клиндамицину (38,09%) и эритромицину (42,86%).

Изоляты энтеробактерий показали наименьшую резистентность к имипенему (0%), меропенему (0%), цефтазидиму (0%), нетилмицину - 7,69% резистентных штаммов. Более высокий уровень устойчивости был продемонстрирован к амикацину (19,05%), пиперациллину (23,08%), цефокситину (23,08%), гентамицину (28%), офлоксацину (36,36%), ципрофлоксацину (36,84%), тикарциллину (38,46%), цефуроксиму (46,15%), ко-тримоксазолу (46,15%), цефепиму (46,67%), цефотаксиму (51,72%), амоксициллину+клавуланат - 62,5% устойчивых штаммов. Высокая степень резистентности была выявлена к цефалотину (69,23), амоксициллину - 84,61% резистентных штаммов.

Изоляты псевдомонад оказались наименее резистентны к имипенему (37,5%), цефтазидиму - 37,5% резистентных штаммов. Высокая резистентность наблюдалась к амикацину (87,5%), гентамицину (100%), цефепиму (100%).

При сравнении частоты встречаемости отдельных видов микроорганизмов установлено, что *S.epidermidis* достоверно чаще выделялся в ВОКБ (5,22% и 0%, соответствен-

но; $p<0,001$), *S.pyogenes* также в ВОКБ (2,81% и 0%, соответственно; $p<0,01$), а клебсиеллы наоборот в ЦКБ (9,72% и 2,01%, соответственно; $p<0,05$) (табл. 1). Ассоциация *S.aureus* + *Acinetobacter* spp. достоверно чаще выделялась в ВОКБ (17,74% и 0%, соответственно; $p<0,001$) (табл. 2).

В ВОКБ, по нашим данным, КОС занимают одно из ведущих мест в этиологической структуре хирургической инфекции [15]. Отсутствие их в посевах в ЦКБ свидетельствует о том, что в настоящее время данная группа возбудителей ещё не вышла на передний план в данном стационаре. Выявленные достоверные отличия в отношении весьма чувствительных к условиям окружающей среды стрептококков, вероятно, связаны с тем, что при транспортировке из ЦКБ в бактериологическую лабораторию материала эти микроорганизмы гибли, так как не всегда пробы доставлялись достаточно быстро в ВОКБ. Выявление клебсиелл достоверно чаще в ЦКБ, по-видимому, можно связать с тем, что там примерно 50% от общего числа пациентов составляют больные с заболеваниями толстой и прямой кишок, в отличие от ВОКБ, где лечатся пациенты преимущественно с хирургическими инфекциями мягких тканей. *Acinetobacter* spp. чаще

Таблица 1

Встречаемость микрофлоры в Витебской областной клинической больнице (ВОКБ) и Центральной клинической больнице (ЦКБ)

Микроорганизм	ВОКБ	ЦКБ
<i>S.epidermidis</i> ***	5,22%	0%
<i>S.pyogenes</i> **	2,81%	0%
<i>Klebsiella</i> spp.*	2,01%	9,72%

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

Таблица 2

Сравнение встречаемости микробных ассоциаций

Ассоциация	ВОКБ	ЦКБ
<i>S.aureus</i> + представитель энтеробактерий	67,74%	71,43%
<i>S.aureus</i> + <i>Acinetobacter</i> spp.***	17,74%	0%
<i>S.aureus</i> + <i>P.aeruginosa</i>	14,52%	28,57%

Примечание: *** - $p<0,001$.

выделялся в ВОКБ (9,64% и 5,56%, соответственно; $p > 0,05$), в связи с чем там он и достоверно более часто входил в состав ассоциаций с золотистым стафилококком.

В ВОКБ отмечена достоверно более высокая устойчивость штаммов золотистого стафилококка к оксациллину, клиндамицину ($p < 0,01$), амикацину ($p < 0,001$) (табл. 3).

Изоляты энтеробактерий в ВОКБ продемонстрировали достоверно более высокие уровни резистентности к меропенему

($p < 0,05$), цефтазидиму ($p < 0,001$). В ЦКБ сравнительно более высокая устойчивость данной группы микроорганизмов выявлена к цефепиму ($p < 0,001$) (табл. 4).

У псевдомонад в ЦКБ выявлена достоверно более высокая резистентность к цефепиму, гентамицину ($p < 0,001$), амикацину ($p < 0,05$) (табл. 5).

Выявленные отличия в резистентности микрофлоры из исследуемых стационаров, вероятно, напрямую связаны с интенсивнос-

Таблица 3

Сравнение резистентности стафилококков к антибиотикам

Антибиотик	ВОКБ	ЦКБ
оксациллин*	55,2%	26,92%
амикацин**	36%	9%
офлоксацин	21,1%	23,08%
ципрофлоксацин	45%	33,33%
клиндамицин*	70%	38,09%
эритромицин	68%	42,86%
ванкомицин	0%	0%

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

Таблица 4

Сравнение резистентности энтеробактерий к антибиотикам

Антибиотик	ВОКБ	ЦКБ
амоксциллин + клавуланат	50%	62,5%
цефотаксим	39%	51,72%
цефтазидим**	26%	0%
цефепим**	11%	46,67%
имипенем	3%	0%
меропенем*	6,5%	0%
гентамицин	37,5%	28%
амикацин	18,6%	19,05%
офлоксацин	18,4%	36,36%
ципрофлоксацин	31,25%	36,84%

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

Таблица 5

Сравнение резистентности псевдомонад к антибиотикам

Антибиотик	ВОКБ	ЦКБ
цефтазидим	44,4%	37,5%
цефепим**	35,5%	100%
имипенем	42%	37,5%
гентамицин**	50%	100%
амикацин*	53,5%	87,5%

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

тью использования отдельных препаратов в каждом из них. В ВОКБ, где лечатся пациенты с более тяжёлыми формами хирургических инфекций, чаще имеет место применение новых антибиотиков и их комбинаций.

На основании полученных данных разработана схема рациональной эмпирической антибиотикотерапии инфекций в хирургии в ЦКБ (табл. 6). Ранее нами была разработана и используется такая схема для ВОКБ (табл. 7).

Таблица 6

Схема эмпирической антибиотикотерапии хирургических инфекций в ЦКБ

Микроорганизмы	Препараты 1 ряда	Препараты 2 ряда
<i>Энтеробактерии</i>	цефотаксим; гентамицин, амикацин	фторхинолон; карбапенем
<i>Staphylococcus spp.</i>	цефалоспорин 1 поколения; цефотаксим	ванкомицин; фторхинолон; карбапенем
<i>MRSA</i>	ванкомицин	линезолид
<i>Псевдомонады</i>	цефтазидим, амикацин	ципрофлоксацин; карбапенем
Состав микрофлоры не известен	амикацин + цефалоспорин 1 поколения	фторхинолон + цефалоспорин 1 поколения; карбапенем
Имеются клинические признаки анаэробной инфекции	амикацин + цефалоспорин 1 поколения + метронидазол	фторхинолон + цефалоспорин 1 поколения + метронидазол

Таблица 7

Схема эмпирической антибиотикотерапии хирургических инфекций в Витебской областной клинической больнице

Микроорганизмы	Препараты 1 ряда	Препараты 2 ряда
<i>Staphylococcus spp.</i>	цефалоспорин 1 поколения; цефотаксим; ванкомицин	фторхинолоны; карбапенем
<i>MRSA</i>	ванкомицин	линезолид
<i>Энтеробактерии</i>	цефотаксим	фторхинолоны; азтреонам; карбапенем
<i>Псевдомонады</i>	амикацин	ципрофлоксацин; азтреонам; карбапенем
<i>β-гемолитический стрептококк</i>	пенициллин	ампициллин; цефалотин
<i>α-гемолитический стрептококк</i>	ампициллин	ванкомицин
<i>Энтерококки</i>	ванкомицин	линезолид
Энтеробактерия + <i>Staphylococcus spp.</i>	фторхинолон + цефалоспорин 1 поколения	цефотаксим или ванкомицин + азтреонам; карбапенем
Состав микрофлоры не известен	амикацин + цефалоспорин 1 поколения	фторхинолон + цефалоспорин 1 поколения; карбапенем
Имеются клинические признаки анаэробной инфекции	амикацин + цефалоспорин 1 поколения + метронидазол	фторхинолон + цефалоспорин 1 поколения + метронидазол

Заключение

1. Главную роль в качестве этиологического фактора хирургических инфекций в ВОКБ занимают представители рода *Staphylococcus* (44,27%), семейства *Enterobacteriaceae* (34,06%), *P.aeruginosa* (11,24%) и *Acinetobacter* spp. (9,64%). В то же время в ЦКБ ведущая роль принадлежит представителям семейства *Enterobacteriaceae* (41,67%), *S.aureus* (37,5%) и *P.aeruginosa* (11,11%), что, по-видимому, связано с отличиями в структуре контингентов хирургических пациентов данных стационаров. Так, в ЦКБ примерно 50% от общего числа пациентов составляют больные с заболеваниями толстой и прямой кишок, в отличие от ВОКБ, где лечатся пациенты преимущественно с хирургическими инфекциями мягких тканей.

2. Выявленные отличия в резистентности микрофлоры к антибиотикам свидетельствуют о необходимости постоянного мониторинга этиологического спектра возбудителей и их антибиотикочувствительности в различных стационарах.

3. На базе каждого крупного стационара, где есть отделения, в которых лечатся пациенты с хирургической инфекцией, должны разрабатываться протоколы эмпирической антибиотикотерапии на основе изучения этиологической структуры возбудителей той или иной патологии и их резистентности к антибиотикам. Так как тяжесть контингентов пациентов, интенсивность использования антибиотиков и их комбинаций, спектр госпитальных штаммов микроорганизмов могут варьировать в широких пределах в различных отделениях, стационарах, то в настоящее время эмпирические схемы должны разрабатываться для конкретного отделения стационара.

Литература

1. Политика применения антибиотиков в хирургии, 2003 / под ред. Л.С. Страчунского, Ж.К. Пешере, П.Э. Деллинджер // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 302–317.
2. Самостоятельное применение антимикробных препаратов населением: результаты многоцентрового исследования / И.В. Андреева [и др.] // *Клин. фармакол. тер.* – 2002. – Т. 11, №2. – С. 25–29.
3. Козлов, Р.С. Клиническое значение резистентности грамположительных бактерий / Р.С. Козлов // *Инфекции в хирургии.* – 2009. – Т. 7, прил. № 1. – С. 3–10.
4. Оценка антимикробной профилактики послеоперационной инфекции в хирургических отделениях многопрофильного стационара и меры по её совершенствованию / А.Н. Мироненко [и др.] // *Соврем. технологии диагностики и терапии инфекционных болезней: тез. докл. науч. конф.* 27–28 окт. 1999 г. – СПб., 1999. – С. 182–184.
5. Хвещук, П.Ф. Оптимизация антибактериальной терапии в лечебно-профилактических учреждениях / П.Ф. Хвещук, А.В. Рудакова // *Воен.-мед. журн.* – Т. СССXXI. – 2000. – № 2. – С. 72–76.
6. Ушкалова, Е.А. Клиническое и экономическое значение рациональной антибиотикотерапии и методы улучшения использования антибиотиков / Е.А. Ушкалова // *Фармация.* – 2000. – №2. – С. 33–34.
7. Хвещук, П.Ф. Рациональное использование лекарственных средств как основа совершенствования лечебного процесса / П.Ф. Хвещук, А.В. Рудакова // *Соврем. технологии диагностики и терапии инфекционных болезней: тез. докл. науч. конф.* 27–28 окт. 1999 г. – СПб., 1999. – С. 323–324.
8. Антимикробные препараты в клинической практике: рук. / И.В. Андреева [и др.] ; под ред. С.Н. Козлова, Р.С. Козлова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 232 с.
9. Антибиотики в хирургии и интенсивной терапии / Б. З. Белоцерковский [и др.] // *Инфекции в хирургии* – 2009. – Т. 7, № 2. – С. 70–76.
10. Титов, Л.П. Стратегии контроля резистентности микроорганизмов к антибиотикам: международный и национальный опыт / Л. П. Титов, В. И. Ключенович // *Резист. микроорг. к антимикр. препаратам: мат. междунар. науч.-практ. конф.* – Минск, 2003. – С. 4–13.
11. Еремин, С. Р. Эпидемиология хирургических инфекций / С.Р. Еремин, Л.П. Зуева // *Инфекции в хирургии* – 2008. – Т.6, № 1. – С. 4–11.
12. Косинец, А.Н. Антимикробная терапия в гнойной хирургии : рук. / А. Н. Косинец, В. К. Окулич, В. П. Булавкин ; под ред. А.Н. Косинца. – Витебск: ВГМУ, 2002. – 600 с.
13. Косинец, А.Н. Синдром диабетической стопы / А.Н. Косинец, А.А. Зеньков. – Витебск, 2003. – 205 с.
14. Проблемные госпитальные микроорганизмы. *Acinetobacter* spp. – возбудитель или свидетель? / Б. З. Белоцерковский [и др.] // *Инфекции в хирургии* – 2008. – Т. 6, № 1. – С. 18–24.
15. Рациональное использование антибиотиков при лечении гематогенного и посттравматического остеомиелита / В.К. Окулич [и др.] // *Новости хирургии.* – 2009. –Т. 17, № 4. – С. 65–77.

Поступила 26.06.2012 г.

Принята в печать 05.09.2012 г.

ДИСФУНКЦИЯ ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ У ЖЕНЩИН – НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

ЗАБРОДЕЦ Г.В.*, КУЛИКОВ А.А.***, ПЕРЕСАДА О.А.***, БАРСУКОВ А.Н.**

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
кафедра акушерства и гинекологии***

Резюме. Тазовое дно у женщин – не до конца изученная область тела с биомеханической и нейрофизиологической точек зрения. Анализ литературных данных подчеркивает важность выполнения электромиографического обследования как наиболее корректной нейрофизиологической методики при выявлении патологии мышц тазового дна у женщин.

Ключевые слова: электромиография тазового дна, пролапс тазовых органов, наружный анальный сфинктер.

Abstract. Pelvic floor in women is a poorly studied area of the body from biomechanical and neurophysiologic points of view. Literature data analysis emphasizes the importance of conducting the electromyographic examination, which is the best neurophysiologic method to detect pelvic floor muscles pathology in women.

Пролапс тазовых органов является одной из актуальных проблем современной оперативной гинекологии (Адамьян Л.В, 2007; Беженарь В.Ф., 2009; Краснопольский В.И., 2006; Рулев М.В., 2010; Olsen A.L., 1997). По мнению ряда исследователей, наиболее частыми факторами, предрасполагающими к денервации мышц тазового дна и развитию в последующем опущения и выпадения тазовых органов, являются травмы мягких родовых путей, быстрые и стремительные

роды, применение различных акушерских пособий и влагалищных оперативных родов, роды крупным плодом (Беженарь В.Ф., 2010; Горбенко О.Ю., 2008; Petros P.E., 2007; Rogers R.G, 2006).

Наиболее изученной невральная патологией вследствие родоразрешения является компрессионная люмбосакральная плексопатия, описываемая как «материнский акушерский паралич», или «материнский перинеальный паралич». Распространенность данной патологии по анализу ряда клиник составляет около 1 случая на 2600 родов, однако патология с невыраженной клинической симптоматикой распространена чаще [14]. Факторами риска являются крупный плод и невысо-

кий рост женщины. Механизм повреждения заключается в компрессии головкой плода люмбосакрального сплетения к костям таза. При этом преимущественно повреждается люмбосакральный ствол, содержащий волокна от L4-L5 корешков и спускающийся в малый таз около крестцово-подвздошного сочленения (рис. 1). Клиническая картина обычно включает в себя слабость разгибателей стоп и снижение чувствительности в области тыльной поверхности стоп. В связи с преимущественно демиелинизирующим характером повреждения в большинстве случаев развивается полное восстановление неврологического дефицита в течение нескольких недель или месяцев [20, 21]. Данные о поражении ниже расположенных волокон сплетения, содержащих проводящие пути от S1- S5 корешков и участвующих в формировании пролапса тазовых органов, в доступной литературе встречаются крайне редко.

Целью исследования было изучить данные о роли электромиографии в оценке нервно-мышечном состоянии тазового дна при дисфункции тазовых органов у женщин.

Результаты исследования

Тазовое дно у женщин – не до конца изученная область тела с биомеханической и нейрофизиологической точек зрения. Мышцы тазового дна (МТД), наиболее близкие к влагалищу, в наибольшей степени подвержены растяжению при родах через естественные родовые пути [12]. Растяжение может приводить как к мышечному, так и к невральному поражению [23, 17, 13]. У женщин с симптомами дисфункции МТД, включая недержание мочи и кала, пролапс органов малого таза (ПОМТ), довольно часто необходимо верифицировать с нарушением иннервации мышечных структур. Рядом нейрофизиологических исследова-

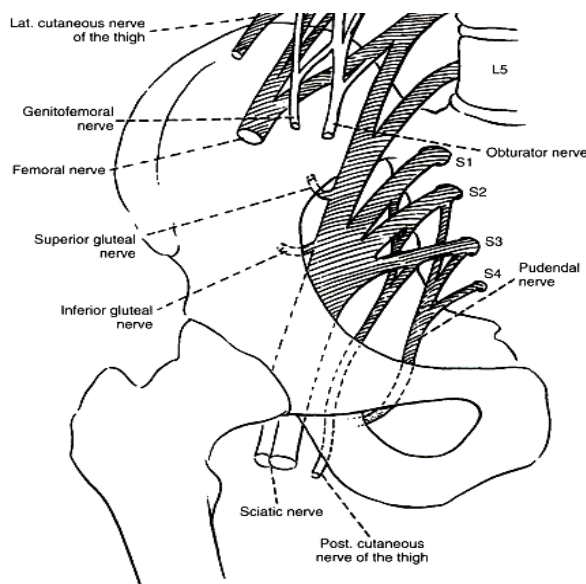


Рис. 1. Структура пояснично-крестцового нервного сплетения (по D.C.Preston, В.Е. Shapiro).

ний доказано, что подавляющее количество случаев дисфункции мочеиспускания у женщин обусловлено нарушением иннервации МТД при родах через естественные родовые пути, однако специфические факторы риска и механизмы повреждения окончательно не уточнены [6]. Однако у 23% женщин после родоразрешения путем операции кесарева сечения отмечались симптомы недержания мочи на протяжении 6 месяцев после родоразрешения. Таким образом, возникает предположение о непосредственном влиянии самой беременности на невральные структуры. С учетом того, что анализ электромиографических (ЭМГ) данных подтверждает в ряде случаев при нормально протекающей беременности и родах изменения, характерные для денервационно-реиннервационного процесса, предполагается, что эти изменения могут являться доклиническим маркером развития в последующем патологии тазового дна [9].

Мышечная структура диафрагмы таза образована мышцей, поднимающей задний проход (*m. levator ani*), и копчиковой мышцей (*m. coccygeus*) [3, 4]. Анатомически *m. levator ani* состоит из лобково-копчиковой (*m. pubococcygeus*) и подвздошно-копчиковой (*m. ileococcygeus*) мышц. При этом волокна от *m. pubococcygeus* формируют лобково-вагинальную (*m. pubovaginalis*) и лобково-прямокишечную мышцы (*m. puborectalis*). Иннервация данных мышц осуществляется половым нервом (*n. pudendus*) и мышечными ветвями крестцового сплетения (сегменты S3–5 спинного мозга) [32, 3, 4].

Несмотря на давность изучения проблемы, в литературе сохраняются до настоящего времени некоторые противоречия относительно иннервации МТД [18, 19, 36]. Дискутабельным является вопрос участия в иннервации мышцы, поднимающей задний проход, нерва, формирующегося за счет прямых мышечных ветвей крестцовых корешков S3-4 и идущего по внутритазовой поверхности одноименной мышцы (*n. levator ani*). Данные особенности хода нерва повышают риск его поражения при прохождении головки плода через родовые пути. Расположение нерва рядом с седалищной остью также повышает вероятность его по-

вреждения в процессе наложения швов при хирургических вмешательствах по поводу ПОМТ, что может приводить к диспареунии, тазовой боли, рецидивам ПОМТ. «Точка» седалищной ости также служит ориентиром для проведения трансвагинальной блокады *n. pudendus* [19]. При этом блокада *n. pudendus* у здоровых нерожавших женщин с 10 мл лидокаина приводила к снижению внутривлагалищного давления, увеличению длины уrogenитального отверстия, снижению электромиографической активности с *m. puborectalis*. Выполненное С. Wallner и соавт. (2006) патологоанатомическое исследование с использованием иммуногистохимии и 3-D реконструкции позволило определить взаиморасположение *n. pudendus* и *n. levator ani* относительно структур таза [19]. После формирования из ответвлений S3-4 корешков *n. levator ani* проходит по висцеральной поверхности *m. levator ani* и *m. coccygeus* на расстоянии 40–45 мм (95% доверительный интервал) латеральнее срединно-сагиттальной плоскости таза и 3–20 мм (95% доверительный интервал) медио-каудальнее по отношению к седалищной ости. При проведении блокады *n. pudendus* в области седалищной ости расстояние между обеими нервами составляло около 4–8 мм, а между *n. levator ani* и точкой введения анестетика – 1–8 мм. Данные факты послужили основанием для заключения, что при выполнении блокады полового нерва достигается анестезия и *n. levator ani*, что и способствует возникновению противоречивых мнений по поводу иннервации данного региона малого таза. Тем не менее, факт проведения исследований на аутопсийном материале, а также отсутствие оценки достоверности диффузии анестетика через *m. levator ani* при введении препарата в пространство седалищно-анальной ямки не оставляют результаты данного исследования безоговорочными.

Позволяет уточнить данную проблему работа В.А. Grigorescu и соавт. (2008), также выполненная на аутопсийном материале. Результатом исследования явились данные о разнообразии вариантов иннервации *m. levator ani* у женщин [18]. Выявлено, что *m. levator ani* иннервировался половым нервом, нижним ректальным нервом и прямыми ветвями S3 и/или

S4 корешков в 15 (88,2%), 6 (35,3%) и 12 (70,6%) случаях соответственно. При этом установлено, что *m. pubococcygeus* и *m. puborectalis* получали преимущественно иннервацию от *p. pudendus* (13 наблюдений (76,5%)), а *m. ileococcygeus* – от прямых ветвей S3 и/или S4 корешков в 11 (64,7%) случаях.

Нейрофизиологическая диагностика мышечной и нейрональной патологии осуществляется с помощью метода ЭМГ, основанного на регистрации биоэлектрических потенциалов мышц и периферических нервов [7, 22, 35, 1, 25]. Основой нервно-мышечной системы является комплекс двигательных нейронов (спинного мозга и ствола головного мозга), их аксонов и скелетных мышц. При этом центральным функциональным элементом является двигательная единица (ДЕ), представляющая собой комплекс «двигательный нейрон-аксон-группа мышечных волокон». Аксоны, исходящие из каждого сегмента спинного мозга, формируют пару корешков (правый и левый), которые, покидая спинномозговой канал, участвуют в образовании нервных сплетений и периферических нервов. В зависимости от объема мышцы и ее функции зависит и величина ДЕ. В одном мышечном пучке находятся мышечные волокна от нескольких ДЕ, что обеспечивает возможность реиннервации мышечных волокон при гибели двигательных нейронов.

С учетом структуры ДЕ анализ ЭМГ позволяет оценить функцию нервной и мышечной системы, а также нервно-мышечной передачи. ЭМГ включает в себя следующие методики: суммарная поверхностная ЭМГ, стимуляционная ЭМГ (исследование моторного ответа, потенциала действия нерва и скорости распространения волны по нервным волокнам), ритмическая стимуляция (тестирование нервно-мышечной передачи), игольчатая ЭМГ (исследование потенциалов ДЕ (ПДЕ)).

При патологии тазового дна важным является корректность выбора нейрофизиологической диагностической методики, обеспечивающей получение информации, помогающей в решении поставленной задачи [7, 14, 27, 34, 35]. Так, поверхностная ЭМГ регистрирует суммарную биоэлектрическую активность мышц с помощью накожных электродов, име-

ющих вид диска или пластины. С помощью данного метода можно протестировать только наружный анальный сфинктер (НАС), изучив активность мышцы в покое и при произвольном напряжении. Разработка пластинчатых электродов, закрепленных на уретральных катетерах, позволяет изучать активность и сфинктерной системы уретры. Данное исследование наиболее эффективно применяется с целью выявления детрузорно-сфинктерной диссинергии при нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей [1, 10, 11, 34]. С целью непосредственной диагностики нейрогенного поражения МТД применяются стимуляционная и игольчатая ЭМГ.

Особенности хода нервов к *m. levator ani* позволяют проводить их электрическую стимуляцию через прямую кишку с помощью специального пальцевого электрода «Святого Марка», встроенного в перчатку [36]. Увеличение терминальной латентности (временная задержка от момента стимуляции до возникновения мышечного ответа при стимуляции нерва в дистальной точке) позволяет сделать заключение о патологии исследованного нерва. Однако многие нейрофизиологи, колоректальные хирурги, урогинекологи ориентируются на данные игольчатой ЭМГ диагностики, а не на оценку терминальной латентности моторного ответа при стимуляции *p. pudendus* [28, 31, 33]. Воспроизводимость результатов терминальной латентности моторного ответа у здоровых нерожавших женщин составляет 82%, при функциональных нарушениях – снижается до 65% [31]. А с учетом нечувствительности данного метода к выявлению субклинической и легкой невральной патологии предпочтение отдается проведению игольчатой ЭМГ тазового дна. В исследование W. T. Gregory и соавт. (2004) были включены 28 здоровых нерожавших женщин и 23 женщины без каких-либо симптомов дисфункции тазовых мышц, впервые рожавших через естественные родовые пути [31]. Через $11,5 \pm 1,1$ недель после родоразрешения было проведено сравнение данных нейрофизиологических исследований. При этом значимых различий между группами по терминальной латентности моторного ответа при стимуляции *p. pudendus* не было. Анализ параметров ПДЕ

(длительность, амплитуда, площадь, фазность и количество турнов) в группе родивших женщин показал их статистически значимое увеличение ($p < 0,004$), что подтверждает целесообразность оценки денервационных изменений в МТД именно по данным игольчатой ЭМГ.

Проведение игольчатой ЭМГ подразумевает определенную этапность исследования [1, 35]. Вначале оценивается спонтанная активность при введении электрода в мышцу, длящаяся в норме до 0,5 с. Затем анализируется спонтанная активность при полном расслаблении мышцы, включающая потенциалы фибрилляций и фасцикуляций, положительные острые волны. По спонтанной активности оценивается выраженность денервации и дегенерации мышечных волокон. Спонтанная активность в норме отсутствует. Анализ ПДЕ проводится при минимальном напряжении мышцы для получения четких ПДЕ, разделенных изолинией. Для корректного анализа необходимо не менее 20 ПДЕ. Основными параметрами ПДЕ являются: амплитуда, длительность, количеством фаз (положительные или отрицательные пики ПДЕ пересекающие изолинию) и турнов (положительные или отрицательные пики не пересекающие изолинию). В норме ПДЕ имеет от 2 до 4 фаз. Допустимым является наличие не более 1 (5%) из полифазного потенциала 20. Если потенциал имеет менее пяти фаз, но турнов более четырех, такой потенциал называют “псевдополифазным”. Средняя амплитуда ПДЕ 350-600 мкВ, возможен один ПДЕ амплитудой 1000 мкВ и более [1]. При поражении нерва с течением времени происходит реиннервация: к мышечным волокнам, утратившим иннервацию, прорастают дистальные ответвления (так называемый процесс спраутинга) сохранных аксонов нерва, что укрупняет ПДЕ. За счет вовлечения в сокращение большего количества мышечных волокон с большей территории ПДЕ приобретают патологически высокую амплитуду, удлиняются по времени, становятся более комплексными. Аналогичные изменения характерны и для интерференционного паттерна ЭМГ, обладающего высокой чувствительностью к изменениям количества моторных нейронов. Обычно после острого не-

вражного поражения с частичной сохранностью аксонов происходит снижение количества регистрирующихся ПДЕ, что естественно приводит к разрежению интерференционной кривой со снижением количества турнов в секунду (Т/сек) и амплитудных характеристик. При реиннервации мышцы амплитуда ПДЕ патологически увеличивается при сохранении разреженности интерференционной кривой. Показатели, Т/сек и соотношение «турн/амплитуда» (Т/А), ниже нормативных показателей. Противоположные изменения происходят при первично-мышечной патологии. Даже легкое сокращение мышц приводит к появлению множества низкоамплитудных укороченных полифазных ПДЕ, что способствует увеличению соотношений Т/сек и Т/А.

Одной из проблем сравнительного анализа данных является отсутствие стандартизации методики исследования. Доступными для выполнения ЭМГ являются НАС и наиболее дистальные части *m. pubovisceralis*. В исследовании W.T. Gregory и соавт. (2010), выявлены существенные различия параметров интерференционной ЭМГ НАС и *m. pubovisceralis* у нерожавших здоровых женщин [8]. Интерференционный ЭМГ паттерн *m. pubovisceralis* характеризуется большей активностью, а ПДЕ – большей длительностью. Также было отмечено, что более поверхностно расположенные мышечные отделы *m. pubovisceralis* хуже вовлекаются в произвольное мышечное сокращение, что может способствовать ошибочной диагностике патологии. Таким образом, наиболее адекватной нейрофизиологической диагностикой патологии МТД является исследование НАС.

Иннервация наружного уретрального и анального сфинктеров, *m. bulbocavernosus* и *ischiocavernosus* обеспечивается п. pudendus (S2-4 крестцовые корешки), который проходит по боковой поверхности внутренней запирательной и копчиковой мышц. После прохождения через Alcock's canal (канал Алькока) нерв разветвляется на нижний ректальный нерв (иннервирует НАС), перинеальный нерв (иннервирует наружный уретральный сфинктер, *m. bulbospongiosus*, *m. ischiocavernosus*, поверхностную поперечную перинеальную

мышцу, кожу половых губ) и дорсальный нерв клитора. Мотонейроны, формирующие *p. levator ani*, имеют схожую морфологию с мотонейронами скелетных мышц и диффузно распределены в вентральных отделах крестцового отдела спинного мозга. Отличительной чертой мотонейронов наружного уретрального и анального сфинктеров является их сгруппированность в ядра Онуфа. Данная особенность подчеркивает функциональные различия указанных мышечных групп и в тоже время обеспечивает наилучшую скоординированность их работы [36].

Несмотря на доступность проведения электромиографического исследования НАС, интерпретация ЭМГ картины затруднительна по ряду причин. Основной является недостаточность систематических исследований по установлению нормативных данных с учетом возрастных и гендерных различий. В литературе лишь единичные работы приводят нормативные данные, полученные на достаточном количестве исследований. Вторым важным условием является сложность анализа спонтанной мышечной активности в связи с затруднением достижения достаточной релаксации мышц тазового дна. Это обусловлено тем, что в иннервации сфинктерных мышц, в том числе и НАС, участвуют субпопуляции моторных нейронов с постоянной активностью покоя, что позволяет регулярно регистрировать ПДЕ в покое. По сообщениям S. Podnar и соавт. укрупненные двигательные единицы в процессе денервационно-реиннервационных процессов обладают сравнительно более высоким порогом активации при произвольном напряжении [28]. Данные факты подкреплены результатами исследования Gregory W.T. и соавт. (2008), в котором значимые различия параметров ЭМГ у женщин в послеродовом периоде (23 здоровых женщины и 19 женщин с признаками недостаточности НАС) были выявлены только при количественном анализе интерференционной ЭМГ при произвольном напряжении [29]. Соотношение амплитуда/турн было значительно выше у женщин с ургентностью ($318 \pm 48 \mu\text{V}$) и недержанием кала ($332 \pm 48 \mu\text{V}$) в сравнении со случаями без данных нарушений ($282 \pm 38 \mu\text{V}$ и $286 \pm 41 \mu\text{V}$ соответственно;

$p=0,02$, t-test). При оценке ПДЕ в состоянии максимально возможной мышечной релаксации значимых различий выявлено не было. Одним из факторов того, что степень укрупнения ПДЕ не достигала статистически значимых различий, могло являться недостаточное количество пациентов в группах. Это еще раз подчеркивает сложность проведения корректного анализа патологии.

Получение нормативных данных определяет корректность дальнейшей работы и является наиболее сложным делом. Это обусловлено следующими обстоятельствами. Прирост амплитуды и количества турнов возрастает при увеличении силы сокращения мышцы, что обусловлено вовлечением большего количества моторных нейронов (принцип Henneman) [9]. Однако при равномерном приросте амплитуды количество турнов выходит на плато до этапа максимального мышечного сокращения. Поэтому особую значимость приобретает способ стандартизации силы сокращения тестируемой мышцы, что представляет собой сложную задачу по отношению к сфинктерным мышцам. Также имеется и широкая вариабельность в силе сокращения НАС у здоровых женщин. Gregory W.T. и соавт. (2008) представили результаты ЭМГ обследования 28 здоровых нерожавших женщин в возрасте 18–38 лет без каких-либо жалоб, указывающих на патологию тазового дна [9]. Статистическим обсчетам подвергались показатели Т/сек и амплитуда-турн (изменения вольтажа между турнами). Использование диаграммы рассеяния с учетом обоих показателей позволило избежать необходимости стандартизации силы сокращения НАС и представить собственные нормативные данные. При этом среднее Т/сек составило 203 ± 174 , при амплитуде турна $266 \pm 87 \mu\text{V}$ (рис. 2).

В работе R. Gilad и соавт. приведены нормативные данные по количественной ЭМГ НАС у 100 здоровых волонтеров (67 женщин и 33 мужчины) в возрасте от 17 до 89 лет (среднее $62,5 \pm 15$ лет). В исследование отбирались добровольцы только при отсутствии неврологической, урогинекологической и проктологической патологии [30]. В данном исследовании полученные нормативные данные срав-

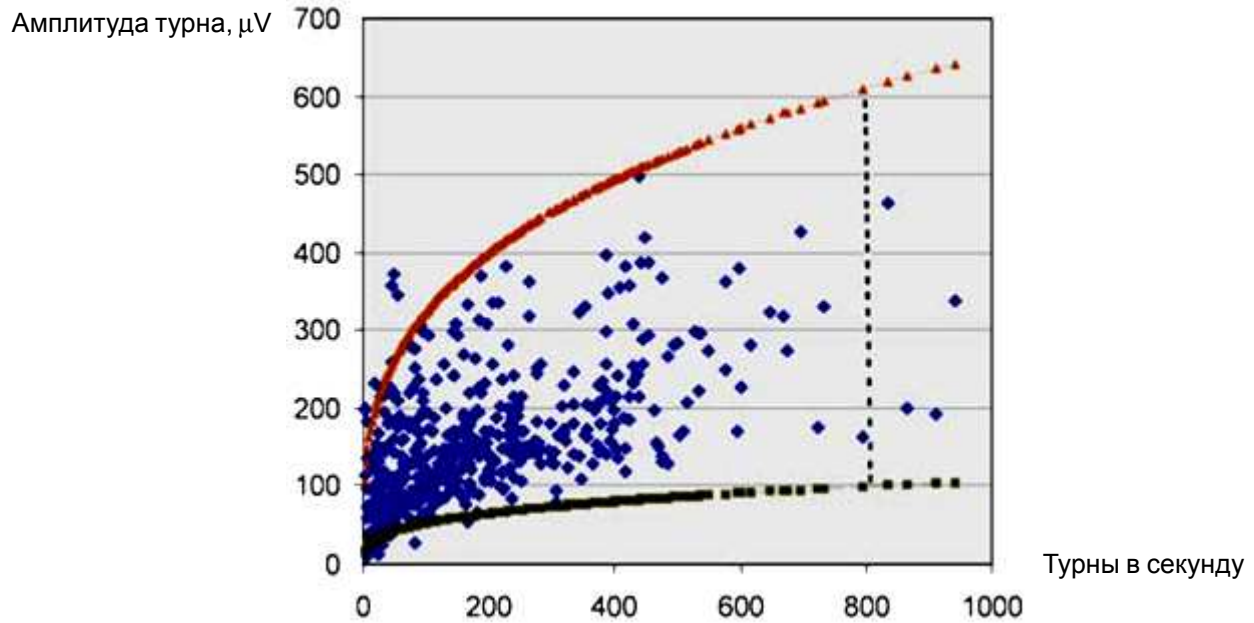


Рис. 2. Нормативные ЭМГ данные при исследовании наружного анального сфинктера у женщин.

нивались с результатами обследований 11 пациентов с мультисистемной атрофией (7 женщин и 4 мужчин), для которой характерным является поражение специализированных групп мотонейронов на крестцовом уровне (ядер Онуфа), формирующих *n. pudendus*. Признаками денервационных изменений считается наличие одного или нескольких следующих патологических отклонений: увеличение длительности ПДЕ свыше 10 мс, наличие потенциалов фибрилляций, полифазность ПДЕ свыше 60%. Тем не менее, в данном исследовании отмечена неоднозначность приведенных критериев патологии. При сравнении результатов ЭМГ пациентов с мультисистемной атрофией и 100 здоровых волонтеров статистически значимых различий между группами по амплитуде, длительности, площади и полифазности ПДЕ не выявлено. Однако у всех 11 пациентов выявлялось снижение среднего количества ПДЕ в покое, полученных из одной позиции электрода ($2,1 \pm 0,9$ и $3,0 \pm 0,1$ при патологии и в норме соответственно). У 3 пациентов с мультисистемной атрофией выявлялось более чем у 10% ПДЕ увеличение длительности свыше 10 мс, чего не отмечалось ни в одном случае в контрольной группе. В то же время отмечались значимые различия по параметрам интерференционной ЭМГ.

Рядом работ отмечено, что развивающаяся в ходе беременности и родов денервация

МТД может являться инициатором развития ПОМТ [24, 26]. Непосредственную поддержку органов малого таза обеспечивают структуры тазового дна. В связи с этим снижение тонуса и сократительной способности МТД вследствие их денервации способствует развитию ПОМТ. Однако при отсутствии беременности и родов функциональная полноценность МТД играет малую роль в обеспечении поддержки внутренних органов, так как основная роль отводится соединительнотканым структурам. Предполагается, что пусковым моментом являются изменения в связочном аппарате и фасциях, происходящие во время беременности и родов, а также при старении. Возможно, в послеродовом периоде при растяжении и разрывах соединительнотканых структур тазового дна функциональная состоятельность МТД начинает играть определяющую роль.

По данным обширного исследования распространенности недержания кала и мочи у женщин после первых родов (921 женщина) выяснено, что недержание кала к 6 месяцам после родов через естественные родовые пути при сопутствующих надрывах НАС отмечалось в 17% случаев, при отсутствии надрывов – в 8,2%, при кесаревом сечении без периода потуг – в 7,6% [16]. Распределение частоты недержания мочи в указанных груп-

пах женщин к 6 месяцу составило 33,7%, 31,3% и 22,9% наблюдений соответственно. Таким образом, даже плановое выполнение кесарева сечения не полностью предотвращает развитие патологии тазового дна. Основываясь на данных результатах, Weidner A.C. и соавт. (2009) сравнили показатели количественной ЭМГ наружного уретрального сфинктера у 23 здоровых нерожавших женщин и 31 впервые беременной женщины в третьем триместре и через 6 недель после родов естественным путем [6]. При этом для исключения изначально имеющейся патологии женщины с наличием в анамнезе хирургических вмешательств на органах малого таза, ПОМТ, диабета или нервно-мышечной патологии в исследование не включались. В результате выявлено, что количество моторных единиц, активированных за определенный период времени (критерий Т/сек), у беременных женщин было на 43% ниже в сравнении с группой контроля. В связи с тем, что амплитуда была снижена в меньшей степени, чем количество турнов, показатель Т/А был также достоверно ниже (95% доверительный интервал в группе контроля составил 0,82–0,92 μV^{-1}). В течение первых 6 недель после родоразрешения выявленные различия продолжали нарастать, однако контрольное ЭМГ исследование через 6 месяцев достоверных различий в сравнении с данными на 6 неделе не выявило, что подтвердило стойкий характер произошедших изменений.

В исследовании South M.M. и соавт. (2009) среди 57 впервые родивших женщин на 6 неделе после родов в 17 (30%) случаях выявлялись признаки денервации m. levator ani, при этом у 14 женщин отмечалось полное восстановление к 6 месяцу [24]. Поиск зависимостей между акушерскими и материнскими характеристиками выявил лишь тенденцию к более низкому индексу массы тела у женщин с сохраняющейся денервацией к 6 месяцу послеродового периода. В схожем по дизайну исследовании Weidner A.C. и соавт. (2006) к 6 неделе выявил нейропатические ЭМГ изменения у 14 (24,1%) из 58 женщин [26]. К 6 месяцу наблюдения в 9 (64%) из 14 случаев отмечалось восстановление. Однако

среди 58 женщин к 6 месяцу послеродового периода было выявлено 9 новых случаев отсроченно развившихся денервационных изменений. При этом выполнение кесарева сечения по экстренным показаниям приводило к невральному поражению с аналогичной частотой, как и при родах через естественные родовые пути.

Заключение

Таким образом, анализ литературных данных подчеркивает важность выполнения ЭМГ обследования как наиболее корректной нейрофизиологической методики при выявлении дисфункции тазовых органов у женщин. Данный метод требует дальнейшего изучения, что в последующем позволит дифференцировать патологию заинтересованных нервных или мышечных структур, оценить выраженность нарушений и динамику реиннервационных процессов, и полученные результаты могут быть критерием выбора метода хирургической коррекции пролапса тазовых органов у женщин.

Литература

1. Пропалс тазовых органов: патоморфологические аспекты / А. И. Ищенко [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2012. – № 2. – С. 51–57.
2. Николаев, С.Г. Электромиографическое исследование в клинической практике: методики, анализ, применение / С.Г. Николаев, И.Б. Банникова. – Иваново, 1998. – 120 с.
3. Синельников, Р. Д. Атлас анатомии человека : учеб. пособие : в 4 т. / Р.Д. Синельников, Я.Р. Синельников. – М.: Медицина, 1996. – Том 2. – 264 с.
4. Фениш, Х. Карманный атлас анатомии человека на основе Международной номенклатуры / Х. Фениш; пер. с англ. С.Л. Кабак, В.В. Руденок; под ред. С.Д. Денисова. – Минск : Выш. шк., 1996. – 464 с.
5. Barrett, D. M. Flow evaluation and simultaneous external sphincter electromyography in clinical urodynamics / D. M. Barrett, A.J. Wein // J. Urol. – 1981. – Vol. 125. – P. 538–541.
6. Change in urethral sphincter neuromuscular function during pregnancy persists after delivery / A. C. Weidner [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2009. – Vol. 201, N 5. – P. 529.e1–529.e6.
7. Clinical neurophysiology / J.R. Daube [et al.]; ed. J.R. Daube. – 2nd ed. – New York : Oxford University Press, 2002. – 649 p.
8. Concentric needle quantitative EMG of pubovisceralis muscle group: normative data from asymptomatic

- nulliparous women / W.Th. Gregory [et al.] // Female Pelvic Med Reconstr Surg. – 2010. – Vol. 16, N 2. – P. 91–95.
9. Determining the shape of the turns–amplitude cloud during anal sphincter quantitative EMG / W.Th. Gregory [et al.] // Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. – 2008. – Vol. 19, N 7. – P. 971–976.
 10. Detrusor-external sphincter dyssynergia: a detailed electromiographic study / J.G. Blaivas [et al.] // J. Urol. – 1981. – Vol. 125, N 4. – P. 545–548.
 11. Diagnostic discordance of electromyography (EMG) versus voiding cystourethrogram (VCUG) for detrusor-external sphincter dyssynergy (DESD) / E.J. De [et al.] // Neurourol Urodyn. – 2005. – Vol. 24, N7. – P. 616–621.
 12. Childbirth and pelvic floor trauma / H.P. Dietz [et al.] // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2005. – Vol. 19, N 6. – P. 913–924.
 13. Dual simulated childbirth injuries result in slowed recovery of pudendal nerve and urethral function / H.H.Jiang [et al.] // Neurourol Urodyn. – 2008. – Vol. 28, N 3. – P. 229–235.
 14. Electromyography and neuromuscular disorders: clinical-electrophysiologic correlations / D.C. Preston, B.E. Shapiro. – 2nd ed. – Elsevier : Philadelphia, 2005. – 685 p.
 15. Evaluation and outcome measures in the treatment of female urinary stress incontinence: International Urogynecological Association (IUGA) guidelines for research and clinical practice / G. Ghoniem [et al.] // Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. – 2008. – Vol. 19, N 1. – P. 5–33.
 16. Fecal and urinary incontinence in primiparous women / D. Borello-France [et al.] // Obstet Gynecol. – 2006. – Vol. 108, N 4. – P. 863–872.
 17. Gurland, B. Transrectal ultrasound, manometry, and pudendal nerve terminal latency studies in the evaluation of sphincter injuries / B. Gurland, T. Hull / Clin Colon Rectal Surg. – 2008. – Vol. 21, N 3. – P. 157–166.
 18. Innervation of the levator ani muscles: description of the nerve branches to the pubococcygeus, iliococcygeus, and puborectalis muscles / B.A. Grigorescu [et al.] // Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. – 2008. – Vol. 19, N 1. – P. 107–116.
 19. Innervation of the pelvic floor muscles: a reappraisal for the levator ani nerve / C. Wallner [at al.] // Obstet Gynecol. – 2006. – Vol. 108, N 3. – Pt. 1. – P. 529–534.
 20. Intrapartum maternal lumbosacral plexopathy / B. Katirji [et al.] // Muscle Nerve. – 2002. – Vol. 26, N 3. – P. 340–347.
 21. Katirji, B. Electromyography in clinical practice: a case study approach / B. Katirji. – 2nd ed. – Elsevier: Philadelphia, 2007. – 417 p.
 22. Leis, A. Atlas of Electromyography / A.A. Leis, V.C. Trapani. – USA: Oxford University Press, 2000. – 218 p.
 23. Levator ani abnormality six weeks after delivery persists at six months / V.G. Branham [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2007. – Vol. 197, N 1. – P. 65.e1–65.e6.
 24. Levator ani denervation and reinnervation 6 months after childbirth / M.M. South [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2009. – P. 519.e1–519.e7.
 25. Liveson, J.A. Laboratory reference for clinical neurophysiology / J.A. Liveson, D.M. Ma. – Oxford : Oxford university press, 1992. – 513 p.
 26. Neuropathic injury to the levator ani occurs in 1 in 4 primiparous women / A.C. Weidner [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2006. – Vol. 195, N 6. – P. 1851–1856.
 27. Noblett, K.L. Neuromodulation and the role of electrodiagnostic techniques / K.L. Noblett // Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. – 2010. – Vol. 2. – Suppl. 2. – P. 461–466.
 28. Podnar, S. Anal sphincter electromyography after vaginal delivery: neuropathic insufficiency or normal wear and tear? / S. Podnar, A. Lukanovic, D.B. Vodusek // Neurourol. Urodyn. – 2000. – Vol. 19, N3. – P. 249–257.
 29. Quantitative anal sphincter electromyography in primiparous women with anal incontinence / W.Th. Gregory [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2008. – Vol. 198, N 5. – P. 550.e1–550.e6.
 30. Quantitative anal sphincter EMG in multisystem atrophy and 100 controls / R. Gilad [at al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2001. – Vol. 71. – P. 596–599.
 31. Quantitative electromyography of the anal sphincter after uncomplicated vaginal delivery / W.T. Gregory [at al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2004. – Vol. 104, N 2. – P. 327–335.
 32. Raizada, V. Pelvic floor anatomy and applied physiology / V. Raizada, R.K. Mittal // Gastroenterol Clin North Am. – 2008. – Vol. 37, N 3. – P. 493–vii.
 33. Standardization of anal sphincter EMG: technique of needle examination / S. Podnar [et al.] // Muscle Nerve. – 1999. – Vol. 22. – P. 400–403.
 34. Textbook of female urology and urogynecology / ed. L. Cardozo [et al.]. – UK : Informa Healthcare, 2006. – 1384 p.
 35. The clinical neurophysiology primer / A.S. Blum, S.B. Rutkove; ed. A.S. Blum, S.B. Rutkove. – Totowa, New Jersey: Humana Press Inc., 2007. – 526 p.
 36. Thor, K.B. Neural control of the female urethral and anal rhabdosphincters and pelvic floor muscles / K.B. Thor, W.C. Groat // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2010. – Vol. 299, N 2. – R416–R438.
 37. Vodusek, D.B. Sphincter EMG and differential diagnosis of multiple system atrophy / D.B. Vodusek // Mov. Disord. – 2001. – Vol. 16, N 4. – P. 600–607.

Поступила 27.08.2012 г.

Принята в печать 05.09.2012 г.

© СЕМЕНОВ С.А., КУНИЦКИЙ В.С., 2012

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ НОСА

СЕМЕНОВ С.А.,* КУНИЦКИЙ В.С.**

*УЗ «Витебская областная клиническая больница»,**

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

Резюме. Диагностика перелома костей носа основывается на данных клинического и инструментального обследования пациента. Клинически удается поставить диагноз лишь у половины обратившихся пациентов, рационально подобранный алгоритм дообследования приводит к постановке точного диагноза, позволяет своевременно выявить осложнения перелома костей носа. Наиболее частым осложнением перелома является деформация наружного носа. Выбор оптимальной тактики лечения позволяет ликвидировать неблагоприятные косметические и физиологические последствия травмы, адекватная анестезия позволяет провести вмешательство безболезненно. В статье представлены данные по эпидемиологии, диагностике и лечению переломов костей носа. Приведены алгоритмы диагностики, тактики лечения, выбора методики обезболивания при переломах костей носа, обеспечивающие эффективность медицинских мероприятий.

Ключевые слова: нос, перелом, репозиция, ринопластика, алгоритм.

Abstract. Diagnosing of nasal bones fractures is based on the patient's clinical and instrumental examination data. By means of clinical method the diagnosis becomes possible only in 50% of the admitted patients. Correct diagnosing requires an adequate algorithm of instrumental investigation to timely reveal complications development. The most frequent complication of nasal bones fracture is external nose deformation. Optimum treatment tactics choice helps to avoid unfavourable cosmetic and physiological consequences of the trauma. Proper anesthesia enables painless surgical intervention. This review contains the epidemiologic data, diagnostic and surgical approaches associated with nasal bone fractures. Diagnostic algorithms, variants of treatment, the choice of anesthesia providing the efficacy of medical care are also discussed.

Переломы костей носа (ПКН) являются наиболее часто встречаемой травмой лицевого скелета и ЛОР органов [1, 2], причиной обращения к оториноларингологу по экстренным и неотложным показаниям. Установление точного диагноза необходимо для

определения тактики лечения, выдачи достоверного заключения.

Для уточнения диагноза во многих лечебных учреждениях имеется большой выбор диагностической аппаратуры (аппараты для рентгенографии, КТ, МРТ, ультразвукового и эндоскопического исследования). Рационально подобранный алгоритм исследования приводит к своевременной постановке диагноза, адекватным и полноценным лечебным мероприятиям, обеспечивает экономическую эффективность.

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра оториноларингологии, тел. 8 (0212) 22-40-01 – Куницкий В.С.

Восстановление формы наружного носа является особенно важной задачей, т.к. неблагоприятные последствия травмы в косметическом отношении в некоторых случаях могут привести к психическим расстройствам у пострадавших; есть профессии, для которых важен благоприятный внешний облик работника [3]. Деформация наружного носа, развившееся смещение носовой перегородки приводят к затруднению дыхания через нос [4]. Нарушенное носовое дыхание негативно сказывается на функциях как самого носа, так и отдаленных от него органов и систем [5]. Сведения о сроках проведения операции, инструментах и технике хирургической коррекции, способах фиксации костных отломков при восстановлении формы носа после травмы переменны, а иногда и противоречивы. Большинство авторов [1, 6] советуют проводить восстановление формы носа в ранние сроки после травмы – в течение первой недели, когда отек тканей не мешает определить характер деформации, а соединительнотканые рубцы еще не сформировались. Так, Щербина Е.В. [7] советует проводить репозицию костных отломков сразу же при обращении пациента за медицинской помощью, в дальнейшем, по исчезновении отека можно корректировать имеющуюся деформацию, если в этом возникает необходимость. Максимально допустимые сроки для репозиции костей носа достаточно переменны – от одной до четырех недель после травмы [1, 6, 7, 8]. При обследовании пациентов со стойкими деформациями носа в отдаленные сроки после репозиции костей носа было установлено, что во всех случаях удалось только улучшить форму наружного носа [9]. В последние годы для лечения пациентов с ПКН по показаниям используются методики закрытой ринопластики и риносептопластики [10, 11, 12]. Одномоментная риносептопластика является целесообразной хирургической тактикой лечения пациентов с деформацией носа и искривлением носовой перегородки, т.к. результаты косметических операций на наружном носе и операций на перегородке носа взаимосвязаны, а хирургическое вмешательство должно одномоментно восстанавливать эстетическую

и дыхательную функции носа [13]. Выбор оптимальной тактики лечения остается до конца не решенной проблемой. Методы обезболивания совершенствуются вместе с развитием фармакологии и анестезиологии. Таким образом, разработка оптимальных алгоритмов диагностики и лечения пациентов с переломами костей носа с учетом развития современной медицины является актуальным.

Цель данной работы – разработать оптимальные алгоритмы для диагностики и лечения пациентов с переломами костей носа.

Методы

В исследование включены пациенты с ПКН, которые находились на обследовании, проходили лечение в УЗ «Витебская областная клиническая больница» в 2005-2012 годах амбулаторно или стационарно.

Для определения эпидемиологических особенностей проведен ретроспективный анализ обращаемости 573 пациентов с ПКН в УЗ «Витебская областная клиническая больница». Изучены журналы приемного отделения (форма №1) и карты стационарных пациентов оториноларингологических отделений для взрослых и детей УЗ «ВОКБ» за 2009 год. Изучен состав пациентов по возрасту и полу, месту жительства, причинам травмы, наличию сопутствующей патологии, распределению по месяцам года.

Для установления или подтверждения диагноза ПКН после сбора анамнеза проводили осмотр, пальпацию наружного носа, переднюю риноскопию, затем проводили рентгенографию костей носа, компьютерную томографию (КТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) костей носа. Рентгенограммы костей носа пациентам выполнялись на аппарате «Космос-330» (сборка «Драйв», Беларусь, производитель «Ralco-Sedecal», Италия-Испания) в боковых и прямой затылочной-подбородочной проекции. КТ носа осуществлялось с помощью спирального компьютерного томографа «Somatom emotion» (производитель «Siemens», Германия) в двух проекциях: в большинстве случаев в аксиальной, иногда и в коронарной с шагом 5 мм, с последующей

двухмерной реконструкцией. Ультразвуковое исследование костей носа проводилось на аппарате «Voluson 730 Expert» (производитель «Kretz-GE», Австрия-Германия-США) линейно-трапециевидным датчиком с длиной рабочей поверхности 40 мм и частотой 6-12 МГц в положении пациента лежа на спине. Датчик вначале устанавливали продольно (параллельно спинке носа) и поперечно на спинке носа, а затем продольно и поперечно на обоих скатах носа, для придания конгруэнтности поверхности датчика и носа на кожу носа наносился гель.

У пациентов с ПКН с деформацией наружного носа проводили хирургическое лечение: репозицию костей носа, раннюю закрытую ринопластику или риносептопластику. Для репозиции костей носа использовали методику, предложенную Ю.Н. Волковым. Использовали элеватор Волкова для поднятия запавшего ската носа, наружное пальцевое давление для устранения бокового смещения. Если пирамида носа не устанавливалась по средней линии, при давности перелома более 7 дней или наличии стойкой посттравматической деформации носа в анамнезе дополнительно использовали ринокласт. Ринопластика и риносептопластика выполнялась по оригинальной методике с учетом методик описанных в литературе [10, 15]. При риносептопластике вначале выполняли септопластику. Восстановление формы наружного носа начинали с эндоназального межхрящевого разреза с той стороны, куда смещена пирамида носа. Проводили отслойку мягких тканей и надкостницы над пирамидой носа, затем с помощью элеватора Волкова (или шпателя), пальцевого давления, ринокласта, долот пирамида носа устанавливалась по средней линии, приподнимался запавший скат носа. Заканчивали операцию тампонадой полости носа и наложением наружной гипсовой лонгеты. В верхние отделы полости носа под носовые кости вводилась марлевая турунда, пропитанная мазью «Меколь», в нижние отделы полости носа вводятся резиново-марлевые тампоны с дыхательными каналами. Резиново-марлевые тампоны удалялись через 24-48 часов после операции, турунда из верхних отделов полост-

ти носа – через 3-4 суток, гипсовая лонгета снималась на 5-7 день. Функцию носового дыхания оценивали с помощью медицинского прибора «Ринолан». «Ринолан» - компьютерный риноманометр (аналог ATMOS-200), который позволяет проводить обследование по методике передней активной риноманометрии.

При восстановлении формы носа применялись методики обезболивания:

1. Местная аппликационная анестезия на слизистую оболочку полости носа 10% раствора лидокаина гидрохлорида.
2. Местная аппликационная анестезия 10% р-ром лидокаина гидрохлорида и инфильтрационно-проводниковая анестезия 10-20 мл 1-2% р-ром лидокаина или 1-2% р-ром новокаина.
3. Внутривенный наркоз пропофолом (или тиопенталом натрия).
4. Внутривенный наркоз в сочетании с местной аппликационной анестезией.
5. Интубационный эндотрахеальный наркоз.
6. Внутривенное обезболивание в сочетании с местной аппликационной и инфильтрационной анестезией. Для субъективной оценки перенесенной операции, пациентам предлагали заполнить анкету, в которой по 4-х балльной шкале отмечался страх до операции, боль во время и после хирургического вмешательства.

Результаты и обсуждение

Проанализированы 573 обращения пациентов с ПКН в 2009 году, из которых - 430 (75,04%) помощь оказана амбулаторно, 143 (24,96%) госпитализированы. Амбулаторные пациенты с ПКН составили 13,38% от всех амбулаторных больных, обратившихся к врачу-оториноларингологу, пациенты с ПКН составили 3,01% от всех пролеченных пациентов в оториноларингологических отделениях УЗ «ВОКБ» в 2009 году. Среди пациентов с ПКН преобладали мужчины – 418 (72,95%), лиц женского пола было 155 (27,05%). Средний возраст обратившихся составил 30,11 ±14,65 лет (минимальный возраст 1 год, максимальный возраст 94 года). Наибольшее количество пациентов были в возрастной группе 16-30 лет – 302 (52,71%) пациента (рис. 1). Количество обратившихся пациентов с ПКН

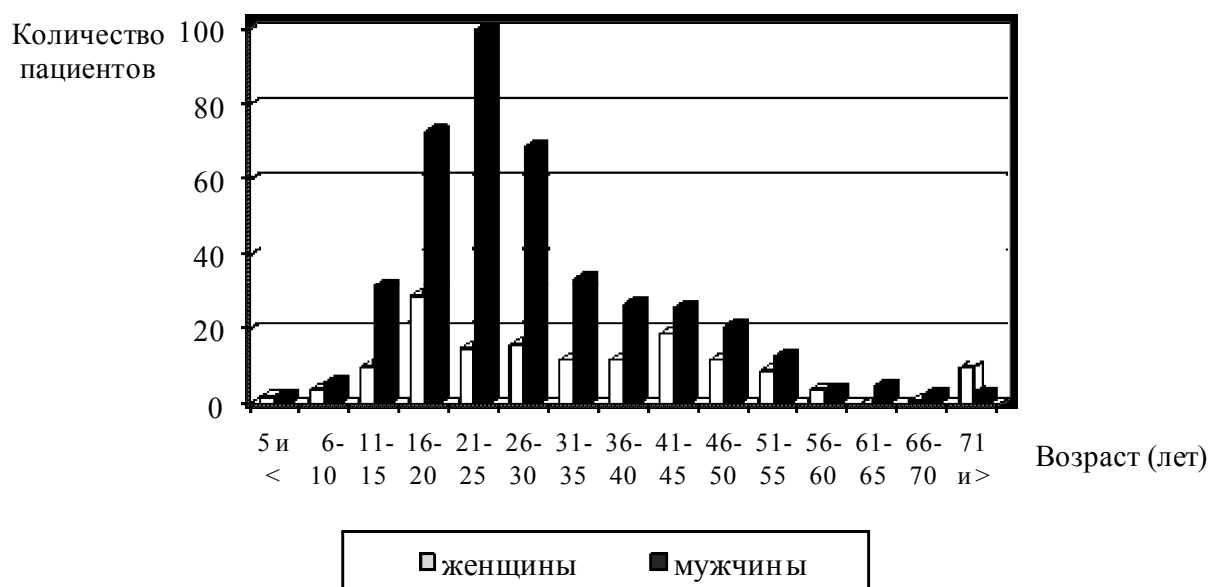


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту и полу.

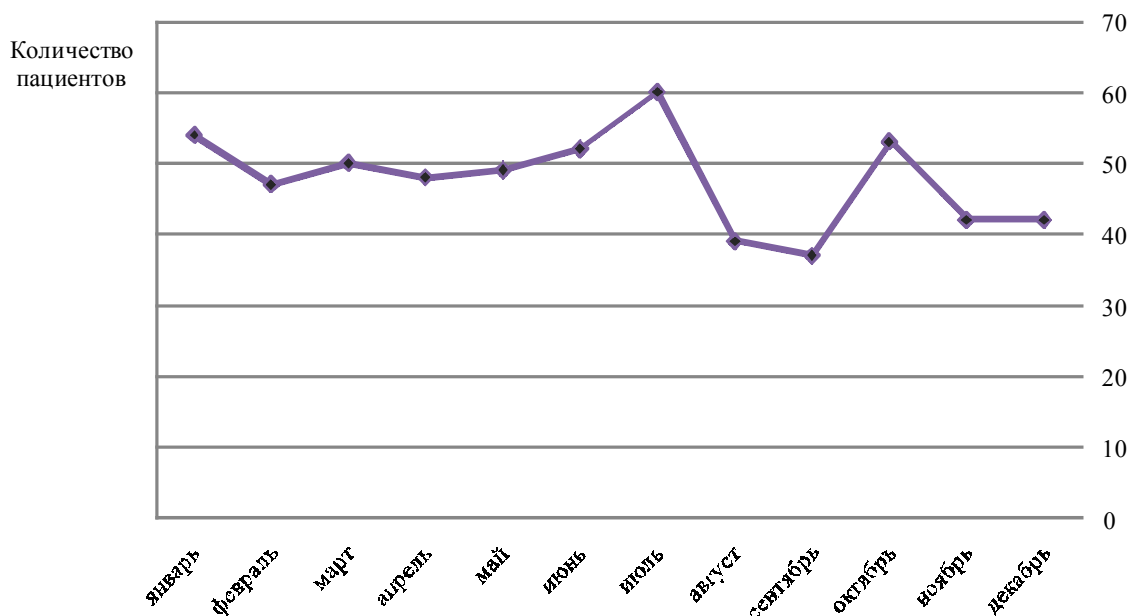


Рис. 2. Распределение пациентов по месяцам года.

по месяцам года отображено на рисунке 2. Среди причин возникновения ПКН на первом месте находилась бытовая криминальная травма – у 260 (45,38%) человек. Среди других причин ПКН в 2009 году были следующие виды травм: бытовая некриминальная – у 185 (32,29%) обратившихся (в результате падений в состоянии алкогольного опьянения, падений пожилых людей, во время игры и др. случайные травмы), во время занятия спортом – у 23

(4,01%), в результате дорожно-транспортного происшествия – у 7 (1,22%), производственная – у 2 (0,35%), обстоятельства травмы не сообщили 96 (16,75%) пациентов. Чаще всего ПКН сочетался с повреждениями кожных покровов носа (у 91 пациента – 15,88%), ушибами мягких тканей лица и кровоподтеками век. Из 319 человек, обратившихся за медицинской помощью в течение первых суток после травмы, 173 (54,23%) находились в состоянии

алкогольного опьянения. Наиболее частой причиной госпитализации пациентов в оториноларингологическое отделение был перелом костей носа с деформацией наружного носа, когда для проведения репозиции костей носа использовали общее обезболивание (104 пациента - 18,15%). Среди других причин госпитализации необходимо отметить ПКН, осложненный гематомой или абсцессом носовой перегородки (3 пациента – 0,52%), при обильном посттравматическом носовом кровотечении (4 больных – 0,70%), наличие открытого ПКН с раной кожи носа (9 человек – 1,57%), ПКН осложненный остеоитом носовых костей (1 пациент – 0,18%).

Анализ клинических симптомов проведен у 132 пациентов с ПКН, из них 99 (75%) обследовано амбулаторно и 33 (25%) стационарно, лиц мужского пола 102 (77,27%), лиц женского пола – 30 (22,73%), средний возраст 29 лет ($29,22 \pm 12,67$). Давность травмы у 93,18% (123) пациентов составляла от нескольких часов до 3-х суток, 78,94% (91) обследованы в течение первых суток после травмы. Симптом крепитации костных отломков выявлен у 25 (18,94%) пациентов, подвижность пирамиды носа - у 18 (13,64%). Деформация наружного носа отмечена у 63 (47,73%) больных, но 9 (6,82%) отмечали, что деформация у них имела место после ранее перенесенной травмы в анамнезе, 10 (7,58%) человек сообщили о ранее перенесенном переломе носа без его деформации. При определении крепитации костных отломков, подвижности пирамиды носа, появлении или увеличении деформации наружного носа клинически выставлен диагноз ПКН у 73 (55,30%) пациентов. С помощью боковых рентгенограмм костей носа удалось выявить ПКН у 125 (95,42%) из 131 обследованного пациента. У 6 (4,58%) пациентов с клиническими признаками ПКН и деформацией наружного носа, когда происходило западение одного из скатов носа, на рентгенограммах в боковых проекциях перелом выявлен не был. Прямая затылочно-подбородочная проекция (Waters view) использовалась, для оценки бокового смещения отломков или подтверждения признаков перелома, не диагностированного на

боковых рентгенограммах, так из 8 пациентов прямая проекция выявила перелом лишь у 4 (50%) пациентов со значительным смещением отломков. При небольшом смещении отломков из-за наложения костных структур перелом со смещением визуализировать не удалось. Среди 60 исследованных пациентов с ПКН при УЗИ удалось определить или подтвердить наличие перелома у 58 (96,67%). При УЗИ ПКН не был визуализирован только у 2 (3,33%) человек, на боковых рентгенограммах у этих пациентов перелом не был выявлен у 12 (20%) человек ($p < 0,05$). У 8 (66,67%) из 12 пациентов, когда перелом не был обнаружен на боковых рентгенограммах, отмечалась деформация наружного носа в виде западения бокового ската носа в области лобного отростка верхней челюсти, у всех этих пациентов перелом был выявлен при УЗИ носа. Компьютерную томографию черепа проводили при подозрении или наличии комбинированного перелома, когда помимо носовых костей повреждаются стенки околоносовых пазух, орбит, основания черепа либо при наличии, или подозрении на черепно-мозговую травму. Такие пациенты осматривались совместно оториноларингологом, нейрохирургом, челюстно-лицевым хирургом, офтальмологом. КТ четко выявляла линии перелома костей носа, позволяла диагностировать смещение отломков, а двух и трехмерная реконструкция представляла пирамиду носа с имеющимися повреждениями. Проведен анализ КТ костей носа 20 пациентов с ПКН, из них 19 мужчин (95%) и одна женщина, средний возраст обследованных составил 35 лет ($35,35 \pm 11,30$), у всех подтверждено наличие перелома. Алгоритм диагностики представлен на рисунке 3.

В исследование для оценки эффективности проведенного лечения включено 188 пациентов в возрасте от 15 до 68 лет (34 женщины – 18,09%, 154 мужчины – 81,91%) с переломом костей носа с деформацией наружного носа, которые проходили лечение в УЗ «ВОКБ» с 2005 по 2012 годы. Средний возраст пролеченных пациентов составил 28 ($27,96 \pm 10,36$) лет. Наиболее частой деформацией наружного носа являлось боковое смещение пирамиды носа с западением одного из

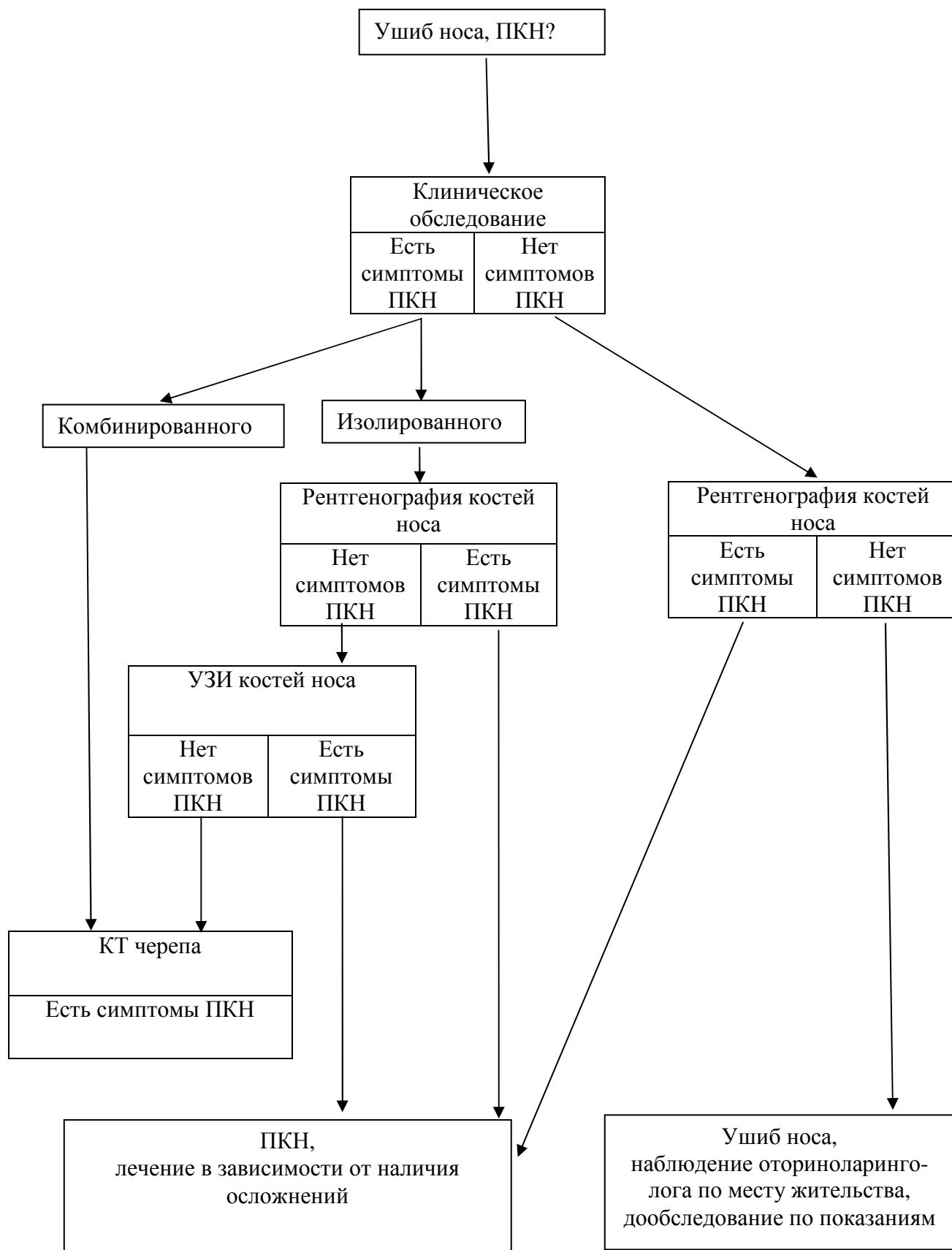


Рис. 3. Алгоритм обследования пациента при подозрении на ПКН.

скатов носа - было у 164 (87,23%) пациентов, причем преобладало смещение пирамиды носа вправо с западением левого ската носа – у 100 (53,19%) пациентов. Все пациенты были

подвергнуты хирургическому лечению, целью которого являлось восстановление формы наружного носа. В зависимости от используемой методики операции пациенты были распреде-

лены на 2 группы. В первую группу включено 143 пациента, у которых выполнялась репозиция костей носа. Во вторую группу вошли 45 пациентов, у которых восстановление формы наружного носа проводили по типу ранней закрытой ринопластики или риносептопластики. Критериями включения пациентов во вторую группу были: перелом с давностью 14 и более (до 45) суток после травмы, повторный перелом со стойкой посттравматической деформацией наружного носа в анамнезе (деформация носа увеличилась после последней травмы), перелом с давностью менее 14 суток со смещением носовой перегородки и неэффективностью проведенной ранее репозиции костей носа. Из 143 пациентов первой группы восстановить форму носа удалось у 119 (83,22%) человек, у 24 (16,78%) человек форма носа только улучшена. Среди пациентов второй группы восстановить форму носа удалось у 42 (93,33%) из 45 человек. Для сравнения у пациентов первой группы (перенесших репозицию костей носа) с давностью травмы 14 и более суток, наличием стойкой посттравматической деформации наружного носа в анамнезе восстановить форму носа удалось только у 3-х (12,50%) из 24 больных ($p < 0,0001$). При проведении риносептопластики устранялись выраженные искривления носовой перегородки, которые могли быть и не связаны с последней травмой, что не удавалось сделать при обычной репозиции костей носа.

Проведение риноманометрии до и после хирургического лечения у 21 пациента второй группы подтвердило значительное улучшение носового дыхания: увеличилась суммарная скорость потока в обеих половинах носа при давлении 150 Па на вдохе и выдохе (на 312 ± 304 мл/с и 248 ± 246 мл/с соответственно), уменьшилось суммарное сопротивление на вдохе и выдохе (на $2,53 \pm 6,24$ Па/мл/с и на $2,44 \pm 4,89$ Па/мл/с). Пациентам первой группы при наличии затруднения носового дыхания, обусловленного смещением носовой перегородки носа, рекомендовали септумпластику в плановом порядке. Алгоритм лечения пациентов с ПКН с деформацией наружного носа представлен на рисунке 4.

Выбор методики обезболивания при репозиции костей носа осуществлен у 158 пациентов в возрасте от 15 до 67 лет (30 женщин, 128 мужчин) с ПКН с деформацией наружного носа. Средний возраст пролеченных пациентов составил $28 (28,13 \pm 10,62)$ лет. При применении местной анестезии только 11 из 63 (17,46%) пациентов отметили высокую степень обезболивания при вмешательстве, у 31 (49,21%) пациента боль была незначительной (скорее неприятно, чем больно), у 20 (31,74%) – умеренной, один (1,59%) пациент указал, что боль была выраженной. При последующих операциях подобного типа 6 из 63 (9,52%) человек предпочли бы общее обезболивание. При деформации наружного носа в виде смещения костной пирамиды с западением ската носа лучший анальгезирующий эффект был достигнут при сочетанном использовании аппликационной и инфильтрационно-проводниковой анестезии у 27 пациентов (среднее значение боли в баллах 1,04), чем при изолированном применении аппликационной анестезии у 16 пациентов (среднее значение боли в баллах 1,81), различия между методиками №1 и №2 статистически достоверны $p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,0014$. Однако при использовании аппликационной анестезии у 18 пациентов с изолированным западением одного из скатов носа, без смещения пирамиды носа и носовой перегородки только 2 из 18 (11,11%) отмечали умеренную болезненность во время вмешательства, у 16 (88,89%) боль была незначительной, либо не было (среднее значение боли в баллах 0,78), все 18 человек при последующих операциях подобного типа выбрали бы местное обезболивание. При проведении репозиции костей носа под наркозом (методики №3 и №4) 45 из 55 пациентов (81,82%) отметили безболезненность вмешательства, у 8 человек (14,55%) боль была незначительной, у 2 (3,63%) – умеренной. При последующих операциях подобного типа 54 из 55 (98,18%) человек предпочли бы общее обезболивание. Сочетание внутривенного наркоза с местной аппликационной анестезией (методика №4) помогало обеспечить спокойное поведение больного на заключительном этапе операции – тампонаде носа, когда

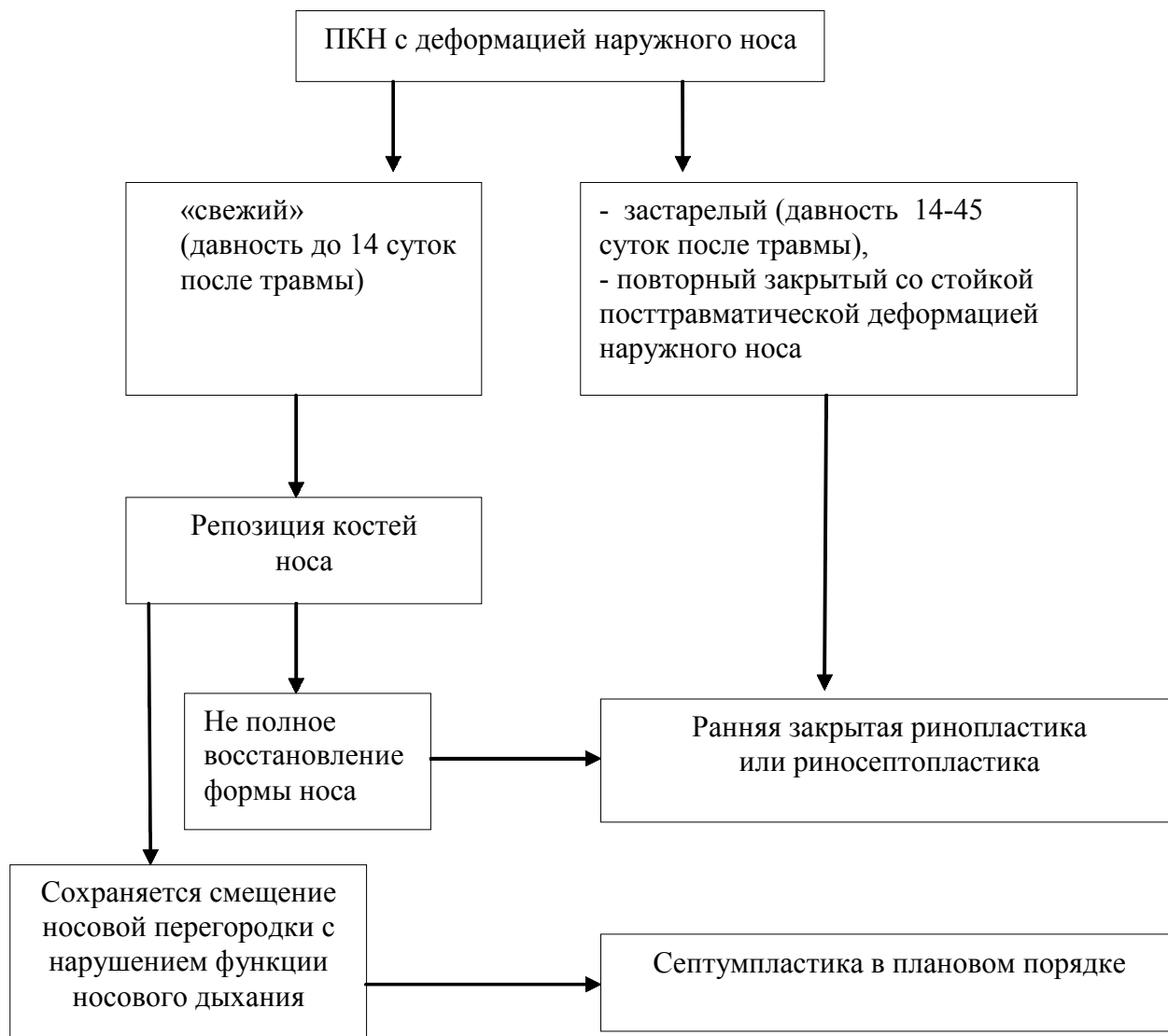


Рис. 4. Алгоритм лечения пациентов с переломами костей носа с деформацией наружного носа.

действие общего обезболивания уже уменьшалось, наступало пробуждение пациента. Различий между методиками по результатам анкетирования не получено, $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,6862$. Предварительная анемизация слизистой оболочки полости носа, короткий временной интервал хирургического вмешательства, использование электроотсоса позволили избежать аспирации пациентами крови и ротоглоточного секрета. Таким образом, выполнение репозиции костей носа под внутривенным наркозом было менее болезненным, чем под местной анестезией, средние значения боли в баллах 0,22 и 1,17 соответственно,

$p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,0001$. Болевые ощущения в послеоперационном периоде между группами пациентов, которые перенесли операцию под внутривенным наркозом и местной анестезией, существенно не различались ($p_{\text{Mann-Whitney}}=0,1109$). Страх перед операцией был более выражен у пациентов, которым вмешательство проводилось под внутривенным обезболиванием ($p_{\text{Mann-Whitney}}=0,0264$). Когда операция проводилась по типу ранней закрытой ринопластики или риносептопластики применялись методики №5 и №6. Все 28 пациентов, оперированные под интубационным эндотрахеальным наркозом, отметили

высокий анальгезирующий эффект (среднее значение боли в баллах во время операции - 0). У 12 пациентов использовалась методика №6. Три из 12 (25%) опрошенных пациентов отмечали умеренную болезненность во время операции, 7 (58,33%) расценили боль как незначительную, 2 пациента (16,67%) указали на безболезненность вмешательства (среднее значение боли в баллах во время операции составило 1,08), 5 (41,67%) пациентов предпочли бы эндотрахеальный наркоз после перенесенной операции. Таким образом, выполнение операции у больных под эндотрахеальным наркозом (методика №5) является безболезненным, в отличие от методики №6 ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,0001$), боль в послеоперационном периоде и страх до операции статистически не различались между методиками ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,3921$ и $p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,0925$ соответственно).

Следует отметить, что все пролеченные пациенты в раннем послеоперационном периоде были удовлетворены результатом операции. Алгоритм выбора методики анестезии (рис. 5).

Заключение

1. Учитывая, что лидирующей причиной возникновения ПКН является криминальная травма (45,38%), а клинически удается поставить диагноз ПКН лишь у половины (55,3%) пациентов, необходимо инструментальное дообследование. Боковая рентгенография костей носа является доступным, эффективным методом диагностики переломов в области спинки носа (носовых костей), ее целесообразно использовать для скринингового обследования пациентов с травмами носа. УЗИ костей носа является более точным методом диагностики ПКН в области боковых скатов носа по сравнению с рентгенографией ($p < 0,05$), позволяет задокументировать боковое смещение отломков. Компьютерная томография является наиболее точным методом исследования, незаменима для диагностики комбинированных переломов черепа.

2. Большая часть пациентов с ПКН (52,71%) – это люди молодого, трудоспособ-

ного возраста 16-30 лет, которым при деформации носа необходимо восстановить форму наружного носа и носовое дыхание. Следует придерживаться тактики ранней репозиции костей носа. У пациентов с давностью перелома 14 и более суток, а также при наличии стойкой посттравматической деформации наружного носа в анамнезе, репозиция костей носа в большинстве случаев (77,5%) улучшает форму носа, но не восстанавливает ее, использование у данной категории пациентов в остром периоде травмы методов ринопластики и риносептопластики позволяет повысить эффективность лечения (до 93,33%), избежать повторных вмешательств и госпитализаций ($p < 0,0001$).

3. Внутривенный наркоз при проведении репозиции костей носа позволяет с большей вероятностью ($p < 0,0001$) выполнить вмешательство безболезненно и является методом выбора при лечении эмоционально лабильных пациентов и детей. Целесообразно сочетание внутривенного наркоза с местной аппликационной анестезией слизистой оболочки полости носа. Местную анестезию рекомендуется использовать при свежих переломах у взрослых, причем при смещении костной пирамиды носа более эффективно применять сочетание аппликационной, инфильтрационной и проводниковой анестезии ($p = 0,0014$). При переломах костей носа с западением ската без смещения пирамиды носа и носовой перегородки допустимо использование только аппликационной анестезии. Эндотрахеальный наркоз обеспечивает безболезненность вмешательства ($p < 0,0001$), рекомендуется, когда операция проводится по типу ранней закрытой ринопластики или риносептопластики.

4. Предложенные алгоритмы должны облегчить врачам выбор наиболее подходящей последовательности действий при обследовании и лечении пациентов с ПКН.

Литература

1. Николаев, М.П. О тактике лечения травм лицевого скелета / М.П. Николаев // Вестн. оториноларингологии. – 1999. – № 1. – С. 28–30.
2. Kim, M.G. The use of bioabsorbable plate fixation for nasal fractures under local anaesthesia through open

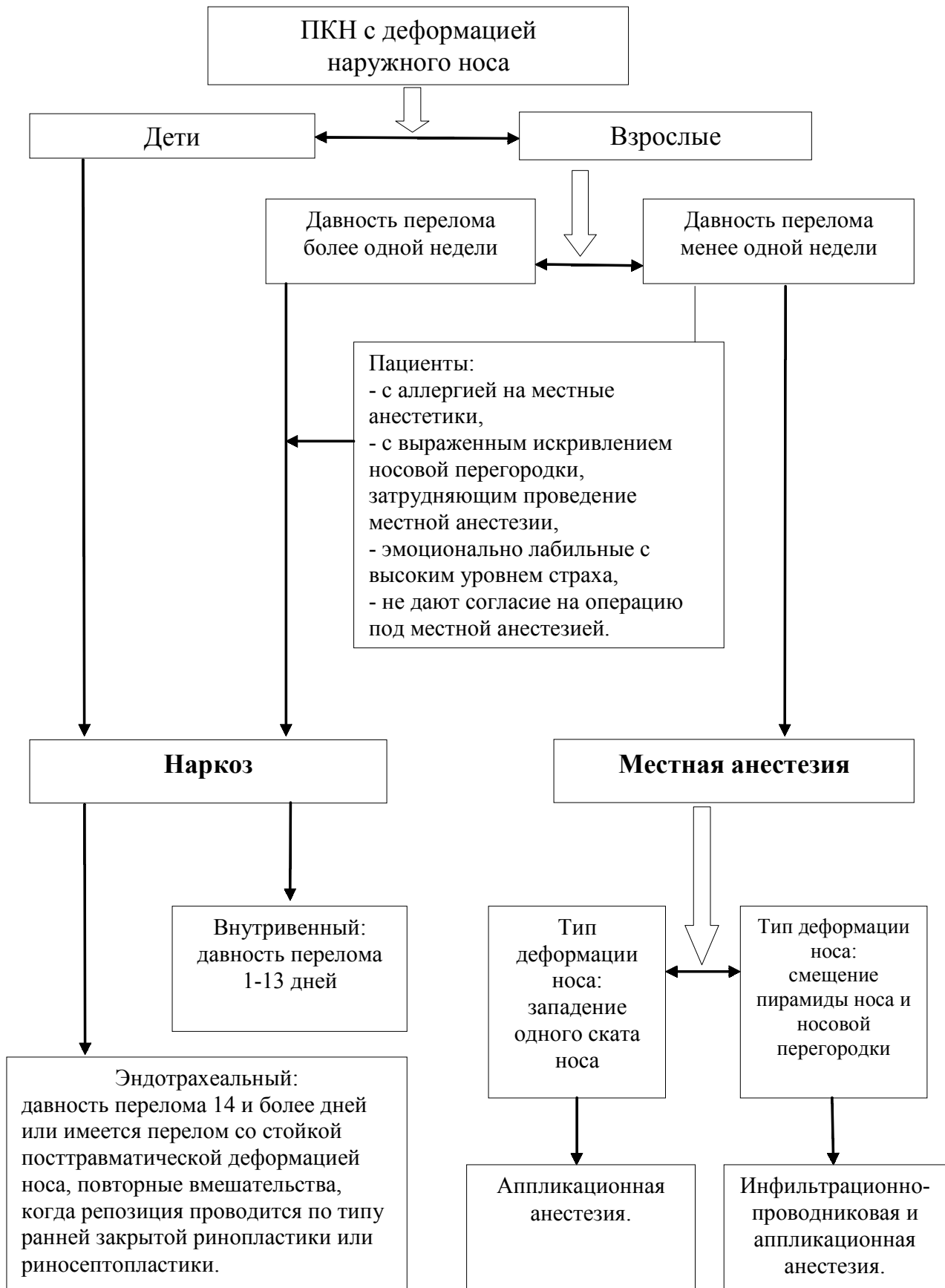


Рис. 5. Алгоритм выбора методики анестезии при репозиции костей носа.

- lacerations / M.G. Kim [et al.] // J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. – 2008. – Vol. 61, № 6. – P. 696–699.
3. Русецкий, Ю.Ю. Объективный компьютерный анализ эстетических нарушений и оценка эффективности их коррекции при переломах костей носа / Ю.Ю. Русецкий // Рос. ринология. – 2007. – № 1. – С. 19–23.
 4. Рыбалкин, С.В. Хирургическое лечение переломов перегородки носа у детей в остром периоде травмы / С.В. Рыбалкин, Э.Ю. Маслов // Вестн. оториноларингологии. – 2003. – № 3. – С. 32–34.
 5. Джандаев, С.Ж. Ринокардиальные взаимоотношения у больных травматической болезнью носа / С.Ж. Джандаев // Медицина. – 2005. – № 6. – С. 46–48.
 6. Козельцев, А.Л. Переломы скуловой кости, скуловой дуги и костей носа: метод. рекоменд. / А.Л. Козельцев; Ун-т дружбы народов им. П. Лумумбы. – М., 1982. – 42 с.
 7. Щербина, Е.В. Травматические повреждения носа и методы их лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.04 / Е.В. Щербина; Киев. Мед. ин-т имени акад. А.А. Богомольца. – Киев, 1965. – 13с.
 8. Игнатъева, Е.Л. О сроках выполнения открытой репозиции костей носа / Е.Л. Игнатъева [и др.] // Рос. ринология. – 2007. – №2. – С. 89.
 9. Фефилова, В.Н. Переломы костей носа у взрослых и детей: автореф. дис. ... канд. мед наук: 777 «Хирургия» / В.Н. Фефилова; Ленинград. гос. ин-т усоверш. врачей им. С.М. Кирова – Ленинград, 1968. – 15 с.
 10. Русецкий, Ю.Ю. Хирургическая тактика при переломах костей носа с неблагоприятным клиническим течением / Ю.Ю. Русецкий, И.О. Чернышенко // Рос. оториноларингология. – 2007. – № 4. – С. 54–60.
 11. Пальчун, В.Т. Одномоментная септопластика и репозиция костей носа в остром периоде травмы / В.Т. Пальчун, М.М. Магомедов, Е.В. Суриков // Пластическая хирургия: материалы Национального конгресса, Москва 8-10 июня 2011г. / Российская академия наук, Российское общество пластических, реконструктивных и эстетических хирургов; ред. Е.Р. Лаврова. – М., ООО «Издательский дом «Бионика», 2011. – С. 89–90.
 12. Fernandes, S.V. Nasal fractures: the taming of the shrewd / S.V. Fernandes // Laryngoscope. – 2004. – Vol. 114, № 3. – P. 587–592.
 13. Гюсан, А.О. Восстановительная риносептопластика / А.О. Гюсан. – СПб.: Диалог, 2000. – 192 с.
 14. Артемьев, М.Е. Травмы носа / М.Е. Артемьев // Оториноларингология: национальное руководство / под ред. В.Т. Пальчуна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 512–518.
 15. Крюков, А.И. Применение интраназальных шин при острой септопластике в лечении комбинированных назосептальных переломов / А.И. Крюков, А.Б. Туровский, Г.Ю. Царапкин // Вестн. оториноларингологии. – 2007. – № 2. – С. 51–53.

Поступила 29.08.2012 г.
Принята в печать 05.09.2012 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

ОЦЕНКА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И НАЛИЧИЯ ОЧАГОВ ОДОНТОГЕННОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ (ПСОРИАЗ, ЭКЗЕМА, СКЛЕРОДЕРМИЯ)

КОЛЧАНОВА Н.Э., САХАРУК Н.А.*, ТИХОНОВСКАЯ И.В.**

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

Резюме. Этиология и патогенез многих хронических кожных заболеваний до конца не выявлены. Очаг хронической одонтогенной инфекции может быть источником аутоенсибилизации или фактором, угнетающим неспецифическую резистентность организма. Санация полости рта может влиять на течение кожных заболеваний. Для установления диагноза одонтогенной инфекции необходимо проведение ортопантограммы. Статья посвящена результатам стоматологического обследования дерматологических больных (34 пациента, страдающие псориазом, 9 пациентов - нуммулярной экземой, 11- очаговой склеродермией). Выявлены достоверно низкие показатели уровня гигиены ротовой полости (индекс ОНІ-S), высокие показатели, характеризующие состояние тканей периодонта (индексы GІ и КПИ) и интенсивности кариеса (индекс КПУ) в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). Отмечена низкая заинтересованность дерматологических пациентов в специализированном стоматологическом обследовании (ортопантограмма), что значительно снижает качество стоматологического обследования.

Ключевые слова: одонтогенная инфекция, псориаз, хроническая экзема, склеродермия.

Abstract. The etiology and pathogenesis of many chronic skin diseases are not fully understood. Chronic odontogenic infection focus can be a source of autosensibilization or a factor depressing non-specific resistance of the organism. Dental health can affect the course of skin diseases. The orthopantomogram is necessary to make the diagnosis of odontogenic infection. This article deals with the results of dental examination of dermatological patients (34 patients with psoriasis, 9 patients with nummular eczema and 11 with morphea). The reliably low levels of oral hygiene (OHI-S index), high values characterizing the periodontal tissue state (GI and CPI indices) and the intensity of caries (DEF index) compared with the control group ($p < 0,05$) were revealed. The low interest of dermatological patients in a special dental examination (orthopantomogram) was also noticed, that significantly reduces the quality of dental check-up.

Влияние хронической одонтогенной инфекции (верхушечные периодонтиты, околокорневые и фолликулярные кис-

ты зубов, многие заболевания краевого периодонта и слизистой оболочки полости рта) на организм человека [2, 8, 10] — важная и до конца не разрешенная проблема терапевтической и хирургической стоматологии. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют, с одной стороны, о значительной её роли в по-

Адрес для корреспонденции: 210041, г. Витебск, ул. Чкалова, д. 66, кв. 14. Тел.: 8 (0212) 52-13-08 – Сахарук Н.А.

ражении внутренних органов: сердца, почек, печени, суставов [5, 12]. С другой стороны, длительное воздействие микробной флоры на цемент, дентин корня, периодонт и костную ткань часто приводит к деструктивным поражениям в периодонтальной области.

Существует прямая взаимосвязь между размером периапикального очага и числом видов бактерий [1]. Инфекции полости рта ассоциируются с постоянно присутствующей здесь микрофлорой. Обычно это смешанная флора, включающая более 3-5 микроорганизмов. Типичные возбудители одонтогенной инфекции: зеленящие стрептококки (*S. mutans*, *S. milleri*), *Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus* spp., *Actinomyces* spp., *Fusobacterium* spp.

В формировании воспаления в периодонте, его течении и исходе большая роль принадлежит взаимодействию инфекционных агентов и защитных реакций организма, специфических и неспецифических иммунных компонентов. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о перестройке неспецифической и специфической реактивности организма при некоторых формах воспаления периодонта, о развитии различных тканевых реакций в нем [3, 9].

Результаты многих проведенных исследований указывают на возможность влияния очагов хронической одонтогенной инфекции на развитие и характер течения системных заболеваний. Так, было установлено, что наличие очагов хронического воспаления в околоверхнечесных тканях зубов может нарушать защитные реакции при системных заболеваниях следующими путями: 1) очаговая инфекция сама становится фактором риска развития системной патологии; 2) микробные биопленки могут быть резервуаром накопления грамотрицательной анаэробной флоры и источником поступления в организм бактериальных токсинов; 3) в ответ на существование очагов хронического воспаления в организме стимулируется выработка медиаторов воспаления [11]. Анатомическая близость мест скопления микроорганизмов к кровеносному руслу периодонта и к формирующей альвеолу кости в тяжелейших случаях способствует развитию bacteriemia. Обострения хронического периодонтита, а так-

же ряд лечебных эндодонтических вмешательств, удаление зуба могут способствовать более массивному поступлению микроорганизмов в кровеносное русло.

Хронический процесс в околоверхнечесных тканях зуба играет значительную роль в развитии и поддержании заболеваний внутренних органов и систем. Актуальной и малоизученной проблемой являются очаговообусловленные заболевания. Очаговая инфекция в органах и тканях организма — вторичное заболевание, развивающееся в результате занесения с кровью инфекции из первичного одонтогенного очага [6, 14]. Хронический очаг воспаления и его влияние на развитие очаговообусловленных заболеваний позволяют рассматривать верхнечесный периодонтит не только как источник гетеро- и аутосенсibilизации, но и как фактор, угнетающий неспецифическую резистентность организма [15].

Таким образом, хронический периодонтит одного или нескольких зубов (при длительном его существовании возникает депо антигенной персистенции) по-разному влияет на течение и исход различных очаговообусловленных заболеваний. Поэтому при комплексном лечении таких пациентов необходимо устранение одонтогенного очага.

В настоящее время наблюдается рост показателей заболеваемости и инвалидности населения, в том числе обусловленных патологией кожи и подкожной клетчатки. Экзема, псориаз и склеродермия являются наиболее распространенными болезнями в структуре кожной патологии [7]. Псориаз представляет собой одно из наиболее часто встречающихся дерматологических заболеваний. В наше время количество больных псориазом составляет около 3% общей популяции [4]. Если рассматривать относительно всех кожных заболеваний, то до 40% приходится на экзему.

Заболевания кожи (псориаз, экзема, склеродермия) очень тяжело поддаются лечению, так как современной медицине не известны механизмы развития и прогрессирования данных болезней. Кроме того, большей частью кожные болезни не являются заболеваниями только кожи, а представляют проявление изменений в других органах и системах,

нервно-психологической сфере, эндокринной системе, внутренних органах. Болезни кожи могут и сами обуславливать заболевания других органов и систем. Ряд авторов подчеркивает взаимосвязь развития кожных заболеваний и их тяжести течения от наличия и степени выраженности одонтогенных очагов инфекции [13, 6].

Ассоциация 1 типа псориаза со стрептококковой инфекцией подтверждена данными эпидемиологических исследований. Заболевания, вызванные *Streptococcus pyogenes*, играют особую роль среди факторов внешней среды, которые могут обуславливать первые проявления или рецидив псориаза у предрасположенных к этому индивидуумов. Такими факторами является стрептококковая ангина и фарингит[4].

Таким образом, исходя из клинических и эпидемиологических исследований ряда авторов, на сегодняшний день представляется актуальным изучение роли очагов одонтогенной инфекции в развитии кожных заболеваний (псориаз, экзема, склеродермия).

Целью нашей работы являлась оценка стоматологического статуса и выявление очагов одонтогенной инфекции у пациентов с дерматологической патологией (псориаз, хроническая экзема, склеродермия) в сравнении с контрольной группой лиц.

Методы

На базе Витебского областного клинического кожно-венерологического диспансера и кафедры терапевтической стоматологии УО «Витебский государственный медицинский университет» нами было обследовано 54 человека с дерматологической патологией, из них выделены 3 группы:

1 группа - 34 человека (лица, страдающие псориазом);

2 группа - 9 человек (лица, страдающие экземой (нумулярный дерматит (экзема));

3 группа - 11 человек (лица, страдающие склеродермией).

Контрольную группу составили лица без кожной патологии в анамнезе (18 человек). Сведения о группах представлены в таблице 1.

Всем пациентам было проведено стоматологическое обследование, включившее определение четырёх индексов: ОНИС- индекс гигиены полости рта, GI – индекс тяжести воспаления десны, КПУ – индекс интенсивности кариозного процесса, КПИ – индекс интенсивности заболевания периодонта.

С целью выявления очагов одонтогенной инфекции пациентам с дерматологической патологией рекомендовалось рентгенологическое исследование челюстно-лицевой области (ортопантомограмма).

Таблица 1

Распределение пациентов по группам

Наименование признака	Группа пациентов с псориазом	Группа пациентов с экземой	Группа пациентов со склеродермией	Контрольная группа лиц
Количество обследованных	34	9	11	18
Средний возраст обследованных	42 (30; 49,5)	48 (42; 60)	57 (41; 64)	47 (35; 50)
Средняя продолжительность заболевания (годы); Количество госпитализаций за год	9,5 (4,5; 18) 1,7 ± 0,6	2 (2; 4) 2,1 ± 1,2	2 (0,75; 4) 1,5 ± 0,7	- -

Результаты опроса (включая частоту визитов к врачу-стоматологу за год) и осмотра заносились в специально составленную карту обследования пациента с дерматологической патологией, включающую графы: паспортные данные, анамнез, особенности дерматологического статуса, количество госпитализаций за год, тяжести его течения, осмотр полости рта, наличие / отсутствие очагов одонтогенной инфекции.

Статистическая обработка полученных данных осуществлена с помощью MS Excel и Statistica 6.0. Интерпретация полученных результатов осуществлялась путем определения их статистической значимости. Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с использованием Shapiro-Wilk's test. В случаях, когда распределение отличалось от нормального, при межгрупповом сравнении использовали однофакторный дисперсионный анализ – медианный тест и метод ANOVA Краскелла-Уоллиса, при попарном – непараметрический критерий U Манна-Уитни. Результаты представляли в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, (LQ; UQ) – интерквартильный интервал: верхняя граница нижнего квартиля (LQ) и нижняя граница верхнего квартиля (UQ). Во всех случаях критическое значение уровня значимости принималось $p < 0,05$ (5%).

После обследования пациентов с дерматологическими заболеваниями, на основании наличия выявленных очагов одонтогенной инфекции, им было предложено пройти специализированное лечение с целью их устранения.

Результаты и обсуждение

Данные о частоте обращения дерматологических пациентов и лиц, составивших контрольную группу, за стоматологической помощью представлены в таблице 2.

Оценка стоматологического статуса пациентов с дерматологической патологией в сравнении с контрольной группой лиц представлена в таблице 3.

Из общего количества пациентов с дерматологической патологией (54 человека) дополнительное исследование в виде ортопантомограммы прошли только 3 человека (5,6%). У каждого из них были обнаружены очаги одонтогенной инфекции (хронический апикальный периодонтит), устранённые в процессе проведения санации полости рта.

Заключение

У пациентов с дерматологической патологией (псориаз, экзема, склеродермия) отмечаются достоверно более низкие показатели уровня гигиены ротовой полости (индекс ОН-С), высокие показатели, характеризующие состояние тканей периодонта (индексы GI и КПИ) и интенсивности кариеса (индекс КПУ) в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$).

Низкий уровень мотивации дерматологических пациентов в отношении стоматологического здоровья и достаточно высокая стоимость рентгенологического снимка (ортопантомограммы) затрудняют проведение исследования, несмотря на несомненную его актуальность.

Таблица 2

Частота обращений за стоматологической помощью

Наименование исследуемой группы	Количество обращений
Лица с дерматологической патологией-псориаз	1 раз в 2 года
Лица с дерматологической патологией-экзема	1 раз в 2 года
Лица с дерматологической патологией-склеродермия	1 раз в 3 года
Контрольная группа	1-2 раза в год

Таблица 3

**Оценка стоматологического статуса у лиц с дерматологической патологией
и в контрольной группе**

Вид дерматологической патологии	Стоматологические индексы			
	ОНИС	GI	КПИ	КПУ
Псориаз	1,8 (1,5; 2,35) *	1,4 (1; 1,8) *	2,5 (1,9; 2,8) *	16 (12; 19) *
Склеродермия	2,3 (1,5; 2,6) *	1,8 (1,4; 1,85),	2,5 (2,1; 3) *	18 (13; 20,5) *
Нумулярный дерматит (экзема)	2,1 (1,7; 2,4) *	1,5 (1; 1,8),	2,3 (1,8; 2,7) *	20(15; 22) *
Контрольная группа	0,9 (0,5; 1,2),	0,08 (0; 0,1)	0,63 (0,4; 1)	10,5 (8,3; 14,8)

Примечание: * – различие достоверно, $p < 0,05$.

Литература

1. Барер, Г.М. Обеспечение успеха повторного эндодонтического вмешательства / Г.М. Барер, И.А. Овчинникова, В.А. Завьялова // Клиническая стоматология. -2003. -№ 2. – С. 38-40.
2. Безруков, В.М. Амбулаторная хирургическая стоматология / В.М. Безруков, А.Л. Григорянц, Л.А. Рабухина. - МИА, 2003. - 75 с.
3. Воложин, А.И. Патологическая физиология / А.И. Воложин, Г.В. Порядин. - М: МЕДпресс, 1998. - 480 с.
4. Дерматология, венерология и смежные дисциплины. / Избранные материалы журнала «DerHautarzt» // 2010. – Т. 1, №1. – С. 22 – 24.
5. Купреева, И.В. Сравнительная характеристика эффективности консервативного лечения хронического верхушечного периодонтита у больных на фоне вторичной иммунной недостаточности и у соматически здоровых лиц / И.В. Купреева// Стоматология. - 1998. - № 3. – С. 15-16.
6. Овруцкий, Г.Д. Хронический одонтогенный очаг / Г.Д. Овруцкий. - М: Медицина, 1993. - 144 с.
7. Оркин, В.Ф. Микробная экзема: клиника, патогенез, лечение / В.Ф. Оркин, Н.М. Олехнович. - Саратов, 2002. - 242 с.
8. Шаргородский, А.Г. Роль хронических периодонтитов в возникновении одонтогенных воспалительных процессов. Актуальные вопросы эндодонтии / А.Г. Шаргородский // Труды ЦНИИС.- 1990. -С. 107-111.
9. Яременко, А.И. Иммунологическая реактивность у больных с инфекционно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области и способы иммунокоррекции / А.И. Яременко, Т.М. Алехова // Эндодонтияtoday. - 2002. - № 2. – С. 46-51.
10. Blackburn, P. Structure of the cell wall of Staphylococcus aureus IX. Mechanism of hydrolysis by the L 11 enzyme/ P. Blackburn, J.Pollack //Eur Pat. - 1990. - P. 125.
11. Li, X. Systemic diseases caused by oral infection/X. Li, K.M.Kolltveit, L. Tronstad//ClinMicrobiol Rev. - 2000. - № 4. –P. 547-558.
12. Meurman, J.H. Dental infections and general health / J.H. Meurman//Quintessence Int. -1997. - № 12. – P. 807-811.
13. Okuda, K. Relationships between chronic oral infectious diseases and systemic diseases/K. Okuda, Y.Ebihara// Bull Tokyo Dent Coll.–1998. - № 3. – P. 165-174.
14. Sakamoto, H. Descending necrotizing mediastinitis due to odontogenic infections /H.Sakamoto, T. Aoki, Y. Kise//Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radial Endod. - 2000. - № 4. –P. 412-419.
15. Stashenko, P. Kinetics of immune cell and bone resorptive responses to endodontic infections/ P. Stashenko, S.M. Yu, C.Y. Wang // J Endodont. - 1992. - №18. -P. 422.

Поступила 31.08.2012 г.
Принята в печать 05.09.2012 г.

© БЫЧКОВСКАЯ Т.В., ХИШОВА О.М., 2012

ИЗУЧЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГЕЛЯ КАЛЬЦИЯ ГЛЮКОНАТА 2,5%

БЫЧКОВСКАЯ Т.В., ХИШОВА О.М.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра промышленной технологии с курсом ФПК и ПК*

Резюме. Статья посвящена изучению реологических свойств геля кальция глюконата 2,5% на сложной эмульсионной основе.

При выборе рациональной технологии получения и оптимизации состава мягкого лекарственного средства (МЛС) геля кальция глюконата 2,5%, применяемого для устранения воздействия плавиковой кислоты, важно изучение реологических свойств. Проведенные исследования позволили определить вязкость, тиксотропные свойства, кинетику деформации изучаемого геля и охарактеризовать его как структурированную дисперсную систему. Установлено, что исследуемый гель обладает тиксотропными свойствами. Наличие тиксотропных свойств характеризует хорошую намазываемость геля кальция глюконата и способность к его выдавливанию из туб.

Ключевые слова: *гель, кальция глюконат, реологические показатели, вязкость, напряжение сдвига, скорость сдвига.*

Abstract. The article is devoted to the study of rheological properties of 2,5% calcium gluconate gel based on complex emulsion. When choosing a rational technology of production and optimization of soft medicinal agent 2,5% calcium gluconate gel, used to eliminate the impact of hydrofluoric acid, it is important to study its rheological properties. The conducted researches enabled us to determine viscosity, deformation kinetics of the studied gel and characterize it as a structured disperse system. The presence of the revealed rheological properties of 2,5% calcium gluconate gel insures its good spreading capacity and readiness to be squeezed out of tubes.

Детальный анализ литературы по дерматологии показывает, что подавляющее большинство заболеваний кожи вызываются постоянным ежедневным воздействием на нее вредных физических факторов, агрессивных химических веществ, патогенных микроорганизмов и многочисленных хими-

ческих компонентов, содержащихся в растениях.

Для предотвращения или снижения негативных последствий такого влияния на производствах, связанных с использованием агрессивных химических веществ, необходимо применять современные профилактические защитные и регенерирующие дерматологические мягкие лекарственные средства (МЛС) [1, 2, 3].

С целью расширения номенклатуры отечественных МЛС защитного и регенерирую-

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра промышленной технологии с курсом ФПК и ПК, тел. раб.: 8 (0212) 37-00-13 – Бычкова Т.В.

щего действия разработан гель кальция глюконата 2,5% на основе из макроголов для лечения и профилактики воздействий плавиковой кислоты. Плавиковая кислота (фтороводородная кислота) представляет собой водный 40—70% раствор фтороводорода. Для действия плавиковой кислоты на кожу характерен скрытый период продолжительностью 4–6 часов, после чего появляется интенсивная боль. Кожные покровы белого цвета. Спазм капилляров сменяется их параличом и воспалительной экссудацией, в результате чего появляются пузыри. Уже в скрытом периоде происходит развитие дистрофических изменений, связанных с гипокальциемией, приводящих к быстрому нагноению. По вскрытии пузырей обнаруживаются студнеобразные ткани. Действие кислоты на ткани продолжается даже после ее удаления, что объясняется глубоким проникновением ионов фтора. Для поражений плавиковой кислотой характерно, что в ряде случаев пострадавший из-за отсутствия ощущений вначале не замечает начала поражения и не принимает мер по нейтрализации действия кислоты. Поэтому иногда развиваются тяжелые поражения.

Нами были разработаны различные серии геля кальция глюконата 2,5% на гидрофильных основах.

Основа для МЛС является активным компонентом МЛС, который влияет на скорость и полноту высвобождения действующих веществ и обуславливает их терапевтический эффект. Она должна быть химически и биологически индифферентной (не изменять функции и pH кожи, не раздражать, не вызывать ее сенсibilизацию) и обеспечивать консистенцию МЛС.

Гидрофильные основы, состоящие из макроголов, могут использоваться с большинством ЛС: антибиотиками, витаминами, сульфаниламидами, ферментами, гормонами и др. Мази, изготовленные на этих основах, имеют высокую терапевтическую эффективность.

Положительными качествами этого типа основ является растворимость в секретах слизистых оболочек, что устраняет необходимость подбирать вещества со строго заданной температурой плавления, способность полно-

стью отдавать действующие вещества, стойкость при хранении, макроголы обладают отличными товарными качествами.

В настоящее время система обеспечения контроля качества предъявляет высокие требования к МЛС, которые во многом связаны со стандартизацией их состава, показателями качества и параметрами технологического процесса.

Некоторые реологические свойства МЛС, такие как динамическая вязкость и тиксотропность влияют на терапевтические и потребительские показатели, например на высвобождение действующих веществ, на экстракцию из туб, на удобство и легкость нанесения на кожу [2].

Цель исследования: – изучить структурно-механические свойства геля кальция глюконата 2,5% на сложной эмульсионной основе.

Результаты этого исследования необходимы для получения МЛС с высокими показателями качества, а также для разработки технологии получения и методов стандартизации МЛС.

Методы

Теория ротационного метода вискозиметрии предполагает отсутствие проскальзывания жидкости у поверхностей тел. Следовательно, момент вращения, передаваемый от одной поверхности к другой, является мерой вязкости жидкости.

Для изучения вязкости разработанного геля использовали метод ротационной вискозиметрии [5]. Принцип действия ротационных вискозиметров основан на измерении силы сдвига в жидкой среде расположенной между двумя коаксиальными цилиндрами, один из которых вращается двигателем, а второй приводится во вращение первым.

Приборы этого типа могут работать при различных температурах. При варьировании скорости ротора (таким образом, при изменении градиента скоростей), можно исследовать текучесть и неньютоновских жидкостей, к которым относятся МЛС.

Измерение динамической вязкости и тиксотропности геля кальция глюконата 2,5%

проводили на ротационном вискозиметре «ВСН-3».

Для проведения исследования были использованы гели, имеющие одинаковый состав, но разные сроки годности (табл. 1).

В качестве компонентов основы использовали макроголы с различной молекулярной массой, димексид, масло подсолнечное, глицерин, твин-80, эмульсионные воски и воду очищенную. Для диспергирования кальция глюконата использовали димексид (табл. 1).

Гель кальция глюконата 2,5% получали следующим образом:

В выпарительной чашке сплавляли на водяной бане компоненты основы с учетом их консистенции. Кальция глюконат измельчали в ступке под пестиком в присутствии димексида и части расплавленной основы и добавляли по частям оставшуюся основу [7, 6].

Полученный гель кальция глюконата 2,5% представлял собой вязкую массу белого цвета, без запаха.

Навеску анализируемого образца геля кальция глюконата 2,5% (около 20 г) помещали в измерительный резервуар. Скорость вращения цилиндра вначале последовательно увеличивали от 200 до 600 об/мин, используя пять скоростей вращения, а после достижения максимальной для данного прибора величины касательного напряжения также последовательно уменьшали.

Вязкость (структурная, эффективная или кажущаяся) характеризуется углом (M), на который поворачивается второй цилиндр. Этот угол пропорционален моменту силы, выраженному в ньютон-метрах (Н/м²).

В случае ламинарного потока динамическую вязкость η, выраженную паскаль-се-

кундах (Па·с), вычисляли по формуле (1):

$$\eta = \frac{1}{w} \left(\frac{M}{4\pi \cdot h} \right) \cdot \left(\frac{1}{R_A^2} - \frac{1}{R_B^2} \right) \quad (1)$$

где:

h – глубина погружения второго цилиндра в жидкую среду, в метрах;

R_A – радиус меньшего из цилиндров, в метрах;

R_B – радиус большего из цилиндров, в метрах;

w – угловая скорость, в радианах в секунду [5].

Касательное напряжение вычисляли по формуле (2),

$$t = Z \cdot \tau \cdot \alpha \quad (2),$$

где:

t – касательное напряжение, Н/м²;

Z – цилиндрическая константа;

α – показание измерительного прибора [6, 7].

Результаты и обсуждение

Результаты исследования динамической вязкости и тиксотропных свойств представлены в таблицах 2-6 и на рисунках 1, 2.

С увеличением температуры динамическая вязкость уменьшается (табл. 2).

В течение исследуемого срока хранения динамическая вязкость геля кальция глюконата 2,5% практически не менялась (табл. 3).

В том случае, когда все объединяемые дисперсии имеют одинаковое число степеней свободы (т.е. v₁=... v₂=... v_g=... v...), для проверки гипотезы равенства дисперсий применяют критерий Кохрена со статистикой.

Таблица 1

Состав геля кальция глюконата 2,5%

Серия	Срок хранения, мес.	Компоненты основы
1	Свежеприготовленный гель	Макрогол – 35000, макрогол – 400, твин-80, глицерин, димексид, масло подсолнечное, эмульсионный воск, вода очищенная.
2	3	
3	6	
4	9	
5	12	

Таблица 2

Зависимость динамической вязкости от температуры исследуемого образца геля кальция глюконата 2,5%, при скорости вращения ротора 200 об/мин, время вращения 4 минуты, n=4

№ п/п	Температура образца геля (°C)	Динамическая вязкость, η (Па·с)
1	20±2	50,80 ± 0,22
2	30±2	48,80 ± 0,16
3	40±2	40,20 ± 0,34
4	50±2	32,70 ± 0,23
5	60±2	29,60±0,18

Таблица 3

Зависимость динамической вязкости от срока хранения исследуемого образца геля кальция глюконата 2,5%, при скорости вращения ротора 200 об/мин, время вращения 4 минуты, n=4

№ п/п	Срок хранения образца геля, мес.	Температура образца геля, °C	Динамическая вязкость, η (Па·с)
1	Свежеприготовленный гель	20±2	51,212 ± 0,230
2	3		49,971 ± 0,110
3	6		50,534 ± 0,250
4	9		50,760 ± 0,120
5	12		49,862 ± 0,220

Таблица 4

Статистическая обработка исследования динамической вязкости геля кальция глюконата 2,5% с применением критерия Кохрена

Серия	\bar{x}	n	S ²	Доверительный интервал	RSD	G	G _{табл.}
1	50,212	4	0,00002	0,00002	0,45	0,579	0,684
2	49,971	4	0,00001	0,00000	0,22		
3	50,534	4	0,00003	0,00002	0,52		
4	50,760	4	0,00001	0,00000	0,24		
5	49,662	4	0,00002	0,00002	0,45		

Таблица 5

Результаты исследования тиксотропных свойств исследуемого образца геля кальция глюконата 2,5%, свежеприготовленного, n=4

№	Скорость вращения гильзы (об/мин); прямой ход	Константа вискозиметра Z	Показания прибора	Касательное напряжение сдвига t, Н/м ²	Скорость вращения гильзы (об/мин); обратный ход	Показания прибора	Касательное напряжение сдвига t, Н/м ²
1	200	0,91	225	202,517± 0,550	600	270	245,687± 0,340
2	300		235	211,515± 0,320	400	260	236,610± 0,520
3	400		265	241,522± 0,220	300	240	218,451± 0,180
4	600		270	245,712± 0,520	200	235	202,517± 0,550

Таблица 6

Результаты исследования тиксотропных свойств исследуемого образца геля кальция глюконата 2,5%, хранившегося 12 месяцев в естественных условиях (температура 15-25°C, влажность 45-65%)

№	Скорость вращения гильзы (об/мин); прямой ход	Константа вискозиметра Z	Показания прибора	Касательное напряжение сдвига t , Н/м ²	Скорость вращения гильзы (об/мин); обратный ход	Показания прибора	Касательное напряжение сдвига t , Н/м ²
1	200	0,91	215	202,517±0,55	600	265	245,712±0,52
2	300		220	211,515±0,32	400	250	236,610±0,52
3	400		245	221,522±0,42	300	230	218,451±0,18
4	600		260	236,610±0,52	200	220	202,517±0,55

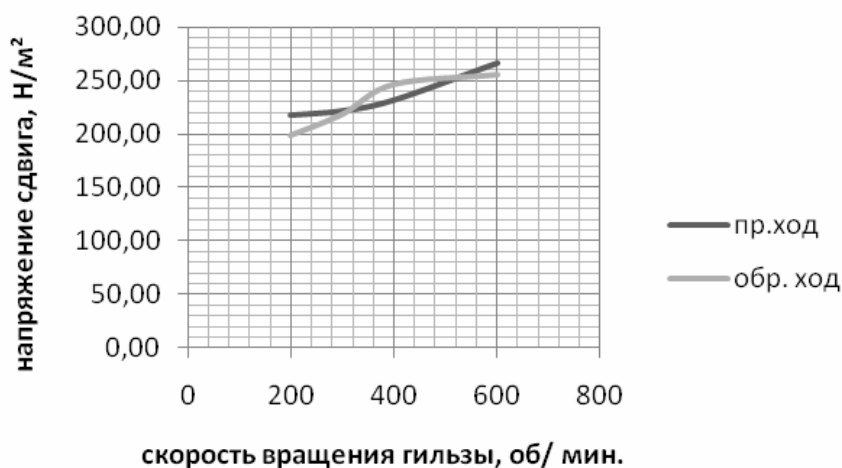


Рис. 1. Кривые кинетики деформации геля кальция глюконата 2,5%, свежеприготовленного.

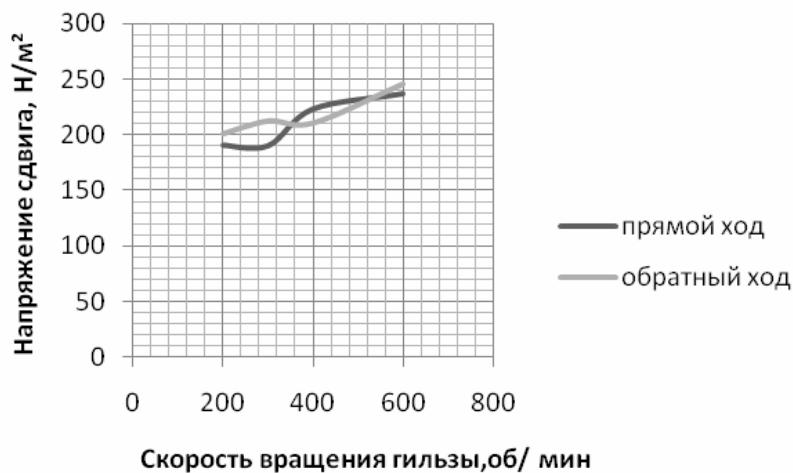


Рис. 2. Кривые кинетики деформации геля кальция глюконата 2,5%, хранившегося 12 месяцев в естественных условиях (температура 15-25°C, влажность 45-65%).

Поскольку $G < G_{\text{табл.}}$, данные выборки можно объединить, а следовательно, разница динамической вязкости различных серий может считаться незначительной [5].

Для изучения тиксотропных свойств геля кальция глюконата 2,5% строили кривые кинетики деформации МЛС. Полученные кривые показывают значительные петли гистерезиса, при этом «восходящая» кривая, характеризующая разрушение системы, отличается от «нисходящей» кривой, характеризующей восстановление системы, и объясняется сохранением остаточной деформации после сильного ослабления структуры под влиянием ранее приложенного напряжения.

Наличие восходящих и нисходящих кривых петли гистерезиса указывает на то, что исследуемый гель обладает тиксотропными свойствами. Наличие тиксотропных свойств характеризует хорошую намазываемость и способность к выдавливанию из туб.

С увеличением скорости вращения ротора разрушение структуры МЛС начинает преобладать над восстановлением и вязкость уменьшается. При больших скоростях структура полностью разрушается и система начинает течь.

При малых скоростях сдвига структура геля разрушается и полностью восстанавливается (в этом случае система имеет наибольшую вязкость).

Исследуемый образец геля кальция глюконата 2,5% обладает должной степенью тиксотропности (рис. 1, 2).

Заключение

Проведено исследование реологических свойств геля кальция глюконата 2,5% - вязкости, тиксотропных свойств, кинетики деформации.

В результате проведенных исследований установлено, что исследуемый гель обладает тиксотропными свойствами. Наличие тиксотропных свойств у разработанного геля характеризует хорошую намазываемость и способность к его выдавливанию из туб.

Показано, что с увеличением температуры динамическая вязкость исследуемого геля уменьшается.

При температуре 15-25°C, влажности 45-65% в течение 12 месяцев хранения динамическая вязкость и тиксотропные свойства геля кальция глюконата 2,5% практически не менялись. Это позволило установить предварительный срок хранения геля кальция глюконата 2,5% по этим показателям – 1 год.

Литература

1. Адо А.Д. Общая аллергология / А.Д. Адо -М.: Медицина, 1978.-18 с.
2. Аллергические болезни. Диагностика и лечение: Сб. науч. тр. / Под ред. А.Г.Чучалина. – М.:ГЭОТАР медицина, 2000.- с. 29
3. Земсков А.М. Клиническая иммунология и аллергология. Краткий справочник / А. М. Земсков, В.М. Земсков, А.В. Караулов, Л.А. Новикова. Учебн.пособие.- Воронеж: ВГУ, 1997 С. 251-260
4. Бычковская, Т.В. Разработка технологии получения и биофармацевтическое исследование мягкого лекарственного средства «Гель кальция глюконата 2,5%» / Т.В. Бычковская, О.М. Хишова // Вестник фармации. – 2011. - № 1 (51).- С. 46 – 51.
5. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Общие методы контроля качества лекарственных средств / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. Г.В. Годовальникова. – Минск: Минский государственный ПТК полиграфии, 2006. – Т. 1 – С. 37-39.
6. Тенцова, А.И. Современные аспекты исследования и производства мазей / А.И. Тенцова, В.М. Грецкий – М. Медицина, 1980. – 192 с.
7. Николаев, Н.П. Технология мазей / Н.П. Николаев - К. : МОРИОН, 1998.- 250 с.
8. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. / Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. - Х.: ИГ «РИРЕГ», 2000.- Т.2.- 784 с.

Поступила 29.08.2012 г.

Принята в печать 05.09.2012 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ И РЕПАРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ МАЗИ КОМБИСЕПТ

ЯРЕМЧУК А.А.*, ХИШОВА О.М.** , ПОЛОВКО Н.П.***

ООО «Фармтехнология», г. Минск*

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

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков***

Резюме. В статье представлены результаты изучения фармакологической активности мази комбинированного действия на макромолекулярной основе, содержащей в качестве действующих веществ бензалкония хлорид, декспантенол и левомицетин (хлорамфеникол). На моделях каррагининового воспаления и термического ожога установлено, что исследуемая мазь обладает выраженной противовоспалительной активностью. Также установлено наличие у мази репаративной активности на модели линейной резаной раны.

На основании полученных данных сделан вывод о целесообразности проведения дальнейших доклинических и клинических испытаний с целью регистрации мази КОМБИСЕПТ в МЗ РБ и внедрения ее в клиническую практику.

Ключевые слова: КОМБИСЕПТ, МЕКОЛЬ-БОРИМЕД, мазь для наружного применения, каррагининовое воспаление, антиэкссудативное действие, термический ожог, модель линейных резаных ран, процессы репарации, крысы, мыши.

Abstract. The article presents the results of the study of the pharmacological activity of the combined action ointment on polyethylene oxide basis, containing benzalkonium chloride, dexpanthenol and levomycetine (chloramphenicol) as active constituents.

Using carrageenan inflammation and thermal burns models it has been found that the studied ointment has expressed anti-inflammatory activity. On linear incised wound model it has also been determined that this ointment possesses reparative activity.

On the basis of the received data it has been concluded that further preclinical and clinical trials are necessary for the registration of COMBISEPT ointment in the Ministry of Health of the Republic of Belarus and its introduction into clinical practice.

На протяжении множества веков гнойные заболевания мягких тканей и осложнения ран были самыми распространенными заболеваниями и ухудшали результаты самых лучших в техническом плане операций. Открытие антибиотиков позволи-

ло расширить спектр хирургических вмешательств, кардинальным образом изменить показатели смертности и гнойных осложнений в послеоперационный период. Но уже через 15-20 лет после широкого внедрения данных лекарственных средств (ЛС) появились новые, не менее серьезные проблемы – резистентность микрофлоры к антибактериальным ЛС и новые штаммы госпитальной инфекции. Число устойчивых к антибактериальным ЛС

Адрес для корреспонденции: 220024, г. Минск, ул. Корженевского, 22, ООО «Фармтехнология», тел. раб.: 8 (017) 212-90-30 – Яремчук А.А.

возбудителей инфекций становится все больше, что связано и с широким распространением антибиотиков, и с их нерациональным использованием в лечении [1].

Инфекция в хирургии является основным видом осложнений и приобрела особое значение в связи с увеличением частоты гнойных заболеваний и послеоперационных нагноений, которая составляет 23-60%.

Успех в лечении ран зависит от ряда факторов: понимания биологических законов заживления ран, правильной оценки фазы раневого процесса и адекватного выбора наиболее эффективных способов лечения, ускоряющего очищения и заживления ран [2].

Таким образом, с учетом всей проблематики лечения гнойно-воспалительных процессов создание новых, более эффективных лекарственных препаратов является актуальным.

Цель работы – провести комплексное изучение противовоспалительной активности разработанного ЛС КОМБИСЕПТ, мазь для наружного применения, на моделях: каррагенинового воспаления, термического ожога, линейных резаных ран на двух видах мелких грызунов – крысах и мышах.

Методы

Выбор объектов и методов исследования осуществляли с учетом требований Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ под общей редакцией О.В. Стефанова и Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ под общей редакцией проф. Р.У. Хабриева [3, 4], предъявляемых к доклиническому этапу изучения медико-биологических свойств разрабатываемых ЛС.

Для экспериментов были выбраны беспородные мыши (модель термического ожога) и крысы линии Вистар как виды, общепринятые для доклинических исследований.

Исследуемым ЛС является мазь КОМБИСЕПТ, содержащая в качестве действующих веществ бензалкония хлорид – 0,5 г, левомицетин (хлорамфеникол) – 0,75 г и декспантенола – 5 г на 100 г мази, основой кото-

рой является сплав макрогола-1500 и макрогола-400 в соотношении 1:4,5. ЛС сравнения является мазь МЕКОЛЬ-БОРИМЕД, содержащая в качестве действующих веществ левомицетин (хлорамфеникол) – 0,75 г и метилурацил – 4,0 г на 100 г мази, основой которой является сплав макрогола-1500 и макрогола-400 [5].

Модель каррагенинового воспаления. Острый воспалительный отек вызывали субплантарным введением в заднюю лапу крысы 0,1 мл 1%, водного раствора каррагенина. Антиэкссудативное действие мази КОМБИСЕПТ и ЛС сравнения – мази МЕКОЛЬ-БОРИМЕД определяли в момент максимального развития отека (3 часа).

Исследуемое ЛС и ЛС сравнения наносили на задние лапы животным за один час до субплантарного введения флогогена.

Активность рассчитывали в сравнении с группой контрольной патологии и выражали в процентах. Противовоспалительную активность вычисляли по формуле:

$$A = \frac{P_k - P_u \times 100}{P_k}, \text{ где}$$

A – антиэкссудативная активность, в процентах;

P_k – средняя разница в объеме (массе) отечной и неотечной конечности в контроле;

P_u – средняя разница в объеме (массе) отечной и неотечной конечности в исследуемой группе.

Модель термического ожога. Исследования проводили на белых мышах массой 18-20 г. Животные были разделены на три группы по 6 животных в каждой группе.

Для создания патологии у мышей вызывали ожог правой задней лапки путем опускания ее в горячую воду с температурой 54,5°C на 4 секунды (время процедуры засекали с помощью секундомера). После этого на обожженную лапку животных опытной группы наносили исследуемое ЛС КОМБИСЕПТ. Животных контрольной группы не лечили. В качестве ЛС сравнения использовали мазь МЕКОЛЬ-БОРИМЕД.

Через 24 часа животных выводили из эксперимента, отрезали обе лапки, взвешивали на электронных весах «Adventurer Ohaus»

и рассчитывали разницу в массе между отечной и неотечной лапками.

Противовоспалительную активность мази в процентах определяли по формуле согласно методике.

Репаративная активность на модели линейных резаных ран. Для воспроизведения линейной резаной раны крысам массой (180-230) г под барбамилловым наркозом (0,8 мл 1% водного раствора барбамила на 100 г массы животного) в асептических условиях ножницами делали разрез длиной 5,0 см на депилированном участке спины размером (5×3) см. Сразу накладывали швы на расстоянии 1,0 см один от одного и обрабатывали кожу 5% раствором йода. Со следующего дня начинали лечение исследуемой мазью КОМБИСЕПТ и ЛС сравнения – мазью МЕКОЛЬ-БОРИМЕД, которое продолжалось 5 дней. Животных группы контрольной патологии не лечили.

На 6-й день исследования животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом и вырезали кусочек кожи с рубцом. На специальном приборе – ранотензиометре проводили испытание прочности срастания краев раны. Для этого один край шва закрепляли в стационарном креплении, а второй – в креплении с грузом (посуда с водой). Равномерно наливали воду в посуду, определяли массу, при которой шов расходился. Прочность шва в исследуемой и контрольной группах соответствовала массе воды, которая необходима для разрыва рубца.

Репаративную активность ЛС, в процентах вычисляли по формуле:

$$A_p = \frac{(\Delta M_d - \Delta M_k) \times 100}{\Delta M_k}, \text{ где}$$

A_p – репаративная активность, в процентах;

ΔM_d – нагрузка, при которой расходился шов у животных исследуемой группы;

ΔM_k – нагрузка, при которой расходился шов у контрольных животных.

Исследования по изучению противовоспалительной активности мази КОМБИСЕПТ проводили на базе Проблемной лаборатории морфофункциональных исследований кафедры биологии, физиологии и анатомии челове-

ка Национального фармацевтического университета г. Харьков.

Результаты и обсуждение

Модель каррагенинового воспаления.

В экспериментальных исследованиях для изучения противовоспалительных средств (скрининга веществ, обладающих антиэкссудативным действием) наиболее широко применяется модель острого воспалительного отека лапки животного, вызванного каррагенином, а также другими флоготенными агентами – формалином, каолином, серотонином, трипсином, дрожжами, протеолитическими ферментами и др. [6]. Именно эта модель позволяет объективно оценить противовоспалительное действие ЛС и предсказать их клиническую эффективность.

За развитием воспалительного процесса судили по изменению ректальной температуры, учитывая то обстоятельство, что воспалительные заболевания не являются локальными процессами, как правило, затрагиваются основные показательные факторы (системные), которые свидетельствуют о процессе воспаления.

Полученные экспериментальные данные представлены в таблице 1.

О развитии воспалительного процесса у крыс после введения флоготена через 3 часа (пик воспаления) указывает достоверное, по сравнению с исходной температурой (37,2-37,6)°С, повышение ректальной температуры до (39,8 ± 0,18) С. В то же время у животных, получавших за 1 час до введения флоготена ЛС КОМБИСЕПТ, ректальная температура была ниже в 1,1 раза по сравнению с нелечеными животными (37,9 ± 0,21) °С. У группы, получавшей ЛС сравнения МЕКОЛЬ-БОРИМЕД, ректальная температура оставалась на уровне контрольной группы (39,3 ± 0,29) °С.

Как следует из полученных экспериментальных данных, представленных в таблице 1, КОМБИСЕПТ, мазь для наружного применения, на модели каррагенинового воспаления у крыс проявляет противовоспалительную активность, которая составляет 48,9%, что в 1,68 раза выше активности ЛС сравнения – мази МЕКОЛЬ-БОРИМЕД 29,1%.

Таблица 1

**Противовоспалительная активность мази КОМБИСЕПТ
на модели каррагенинового воспаления лапы крысы**

Условия опыта	Ректальная температура крыс через 3 ч, после введения флогогена, °С	ΔV , у.ед. (через 3 часа)	Противовоспалительная активность, %
Контроль (нелеченные животные)	$39,8 \pm 0,18$	$27,8 \pm 1,7$	–
Мазь КОМБИСЕПТ	$37,9 \pm 0,21$	$14,2 \pm 1,1^{**}$	48,9
Препарат сравнения МЕКОЛЬ-БОРИМЕД	$39,3 \pm 0,29$	$19,7 \pm 0,9^*$	29,1

Примечание: * – достоверность различий испытуемого ЛС и препарата сравнения по отношению к контролю, ** – достоверность различий испытуемого лекарственного средства по отношению к ЛС сравнения при уровне значимости $P < 0,05$ соответственно.

В механизме развития каррагенинового отека участвуют различные медиаторы воспаления – биогенные амины, кининовая система, простагландины. В первые 30-90 мин в патогенезе каррагенинового воспаления принимают участие серотонин и гистамин, в интервале между 1,5-2,5 часами – кинины, а между 2,5-5,5 часами – простагландины. В состав экспериментального образца мази входят хлорамфеникол и дексапантенол, которые, согласно данным литературы, способны ингибировать синтез простагландинов, поэтому можно предположить, что противовоспалительный эффект исследуемого образца связан с подавлением биосинтеза данного класса соединений.

Модель термического ожога. Противовоспалительную активность мази КОМБИСЕПТ изучали на достаточно доступной модели термического воспаления лапы у мышей. На этой модели у животных развивается преимущественно экссудативное воспаление.

Полученные экспериментальные данные представлены в таблице 2.

Как следует из полученных экспериментальных данных, представленных в таблице 2, мазь КОМБИСЕПТ оказывает выраженное влияние на экссудативную фазу воспаления. Угнетение отека исследуемым ЛС, вызванного термическим ожогом, составляет 54,5% и превышает по активности препарат сравнения

Таблица 2

**Противовоспалительная активность мази КОМБИСЕПТ
на модели термического ожога лапы мышей**

Условия опыта	Разница в массе лапки с отеком и без отека, мг	Противовоспалительная активность, %
Контроль (нелеченные животные)	$89,2 \pm 7,8$	–
Мазь КОМБИСЕПТ	$40,6 \pm 4,2^{**}$	54,5
Препарат сравнения МЕКОЛЬ-БОРИМЕД	$61,0 \pm 5,7^*$	31,6

Примечание: * – достоверность различий испытуемого ЛС и препарата сравнения по отношению к контролю, ** – достоверность различий испытуемого ЛС по отношению к препарату сравнения при уровне значимости $P < 0,05$ соответственно.

Таблица 3

Изучение репаративной активности мази КОМБИСЕПТ и препарата сравнения – МЕКОЛЬ-БОРИМЕД на модели линейной резаной раны у крыс (n = 6)

Условия опыта	Прочность шва раны, в усл. ед.	Репаративная активность, %
Контрольная патология	301,6 ± 0,35	–
Препарат сравнения МЕКОЛЬ-БОРИМЕД	469,3 ± 19,5*	55,6
Мазь КОМБИСЕПТ	496,1 ± 0,74*	64,5

Примечание: * – достоверность различий испытуемого ЛС и препарата сравнения по отношению к контролю при уровне значимости $P < 0,05$.

– мазь меколь-БОРИМЕД в 1,73 раза, активность которого составляет 31,6%.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о противовоспалительном (противоожоговом) действии мази КОМБИСЕПТ на модели термического воспаления у мышей.

Репаративная активность на модели линейных резаных ран. Изучение активности ранозаживляющих средств предполагает изучение способности ЛС ускорять процессы репарации. Поэтому нами было проведено изучение ранозаживляющей активности экспериментального образца мази на модели резаной раны, которая позволяет в короткий срок оценить влияние изучаемых лекарственных средств на скорость формирования грануляционной ткани и эпителизации раны.

Полученные экспериментальные данные представлены в таблице 3.

Как следует из полученных экспериментальных данных, представленных в таблице 3, мазь КОМБИСЕПТ обладает выраженной репаративной активностью (63,4%), которая превосходит по активности ЛС сравнения – мазь МЕКОЛЬ-БОРИМЕД (52,6%) в 1,2 раза.

Заключение

Исследование противовоспалительного свойства комбинированного лекарственного средства КОМБИСЕПТ, мазь для наружного применения, в модельных опытах *in vivo* позволяет сделать следующие выводы:

1. Мазь КОМБИСЕПТ на модели каррагенинового воспаления у крыс и на модели термического ожога лапы мышей проявляет выраженную противовоспалительную актив-

ность и в 1,7 раза превосходит активность ЛС сравнения – мазь МЕКОЛЬ-БОРИМЕД.

2. Репаративная активность испытуемого лекарственного средства на модели линейной резаной раны у крыс в 1,2 раза превосходит ЛС сравнения.

Таким образом, исходя из полученных данных можно сделать вывод, что проведение дальнейших доклинических и клинических испытаний является перспективным с целью регистрации мази КОМБИСЕПТ в МЗ РБ.

Литература

1. Динамика резистентности возбудителей локальных и генерализованных форм инфекций мягких тканей / Н.А. Бархатова // Казанский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 385 – 390.
2. Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 40-летию ЦНИЛ и 55-летию СНО ВГМУ – Витебск: ВГМУ, 2003г. – 103с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекомендації] / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.
5. Инструкция по применения лекарственного средства МЕКОЛЬ-БОРИМЕД: утв. МЗ РБ 08.07.2009; рег. номер 09/07/293.
6. Методологические рекомендации: «Методы скрининга и фармакологического изучения противовоспалительных, анальгезирующих и жаропонижающих веществ». – Киев, 1974.

Поступила 29.08.2012 г.
Принята в печать 05.09.2012 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

РЕЙТИНГОВАЯ СИСТЕМА ОЦЕНКИ ЗНАНИЙ ГЛАЗАМИ СТУДЕНТОВ

КОНЕВАЛОВА Н.Ю.*, ГОРОДЕЦКАЯ И.В.**, ЗАГНОЙКО Э.А., ГЕРАСИМЕНКО Ю.Э.

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

Резюме. С целью выяснения отношения студентов к введению рейтинговой системы оценки знаний и для её усовершенствования студенческим сектором лаборатории инновационной педагогики ВГМУ было проведено анонимное анкетирование, в котором приняли участие студенты лечебного, фармацевтического и стоматологического факультетов. Подавляющее большинство студентов считают нецелесообразным использование «понижающего» коэффициента. Большая часть студентов высказалась за пересчет рейтинга после пересдач. По вопросу о том, что при подсчете рейтинга необходимо учитывать только 50% лучших оценок мнения студентов разделились: больше половины студентов лечебного и фармацевтического факультетов полагают это целесообразным, а большинство студентов-стоматологов, что нет. Большинство студентов лечебного и фармацевтического факультетов и практически все студенты стоматологического факультета считают целесообразным повышение рейтинга за счёт внеучебной деятельности. Таким образом, основная масса студентов заинтересована во введении рейтинговой системы оценки знаний. Вместе с тем, результаты анкетирования показали, что необходима дальнейшая работа по её усовершенствованию.

Ключевые слова: рейтинг, оценка знаний.

Abstract. With the purpose of clearing out the attitude of the students to the introduction of rating system for assessment of knowledge and for its improvement an anonymous poll was conducted by the students' sector of innovatory pedagogics laboratory of VSMU. Students of the medical, pharmaceutical and stomatological faculties took part in it. The overwhelming majority of the students consider the use of «lowering» coefficient to be inexpedient. The major part of the students supported the idea of recalculation of their rating after retaking of an examination. The students were not unanimous with respect to the question whether only 50% of the best marks should be considered on rating calculation: more than a half of the medical and pharmaceutical students consider it to be rational, but the majority of the stomatological students have an opposite opinion. The majority of the students of the medical and pharmaceutical faculties and practically all the students of the stomatological faculty consider expedient to increase their rating at the expense of extracurricular activities. Thus, the great bulk of the students are interested in the introduction of rating system to assess their knowledge. At the same time, the results of the poll have shown that further work aimed at its improvement is necessary.

Рейтинг – категория педагогической квалификации. Это уровневый результирующий показатель учебной, научной и

творческой деятельности студентов, отражающий ее продуктивность и качество.

Цель введения рейтинга – через объективную оценку работы студентов улучшить качество образовательного процесса в вузе.

Задачи рейтинга:

· повысить интенсивность обучения,

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра нормальной физиологии, тел. 8 (0212) 37-07-54 – Городецкая И.В.

объективизировать и дифференцировать результаты труда студентов;

- создать мотивацию для стимулирования их личностного роста;
- совершенствовать систему материального и морального поощрения наиболее эффективной части студентов;
- обосновать принимаемые управленческие решения в области кадровой политики.

С целью выяснения отношения студентов к введению рейтинговой системы оценки знаний и для её усовершенствования студенческим сектором лаборатории инновационной педагогики ВГМУ было проведено анонимное анкетирование, в котором приняли участие студенты лечебного, фармацевтического и стоматологического факультетов. Были предложены следующие вопросы:

1. «Считаете ли Вы целесообразным введение «понижающего» коэффициента?»

2. «Считаете ли Вы необходимым пересчитывать рейтинг после пересдач?»

3. «Ваше отношение к тому, что при подсчёте рейтинга необходимо учитывать только 50% лучших оценок?»

4. «Целесообразно ли повышение рейтинга за счёт внеучебной деятельности?»

По первому вопросу: «Считаете ли Вы целесообразным введение «понижающего» коэффициента?» студенты лечебного факультета высказались следующим образом: на 1 курсе «за» проголосовали 26% учащихся, на 2-9%, на 3 курсе - 5%, на 4-7%. Мнения студентов 5 и 6 курсов сошлись – по 11% респондентов проголосовали «за» (рис. 1).

Студенты фармацевтического факультета проголосовали так: «за» - 13% студентов 1 курса, 6% студентов 2 курса. А вот студенты 3, 4, и 5 курсов единогласно проголосовали против введения понижающего коэффициента (рис. 2).

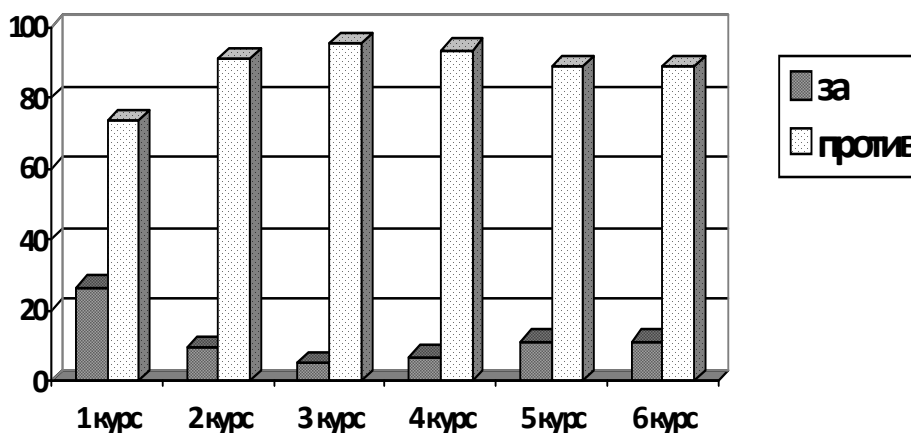


Рис. 1. Считаете ли Вы целесообразным введение «понижающего» коэффициента? Высказывания студентов лечебного факультета.

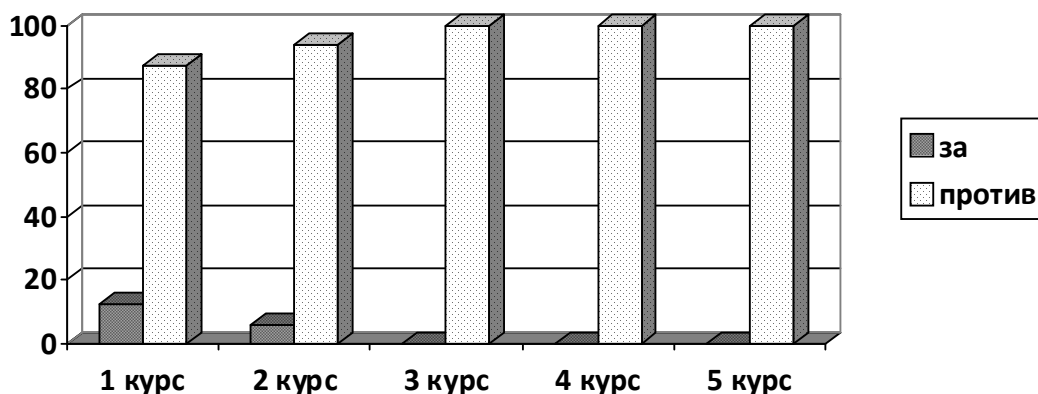


Рис. 2. Считаете ли Вы целесообразным введение «понижающего» коэффициента? Высказывания студентов фармацевтического факультета.

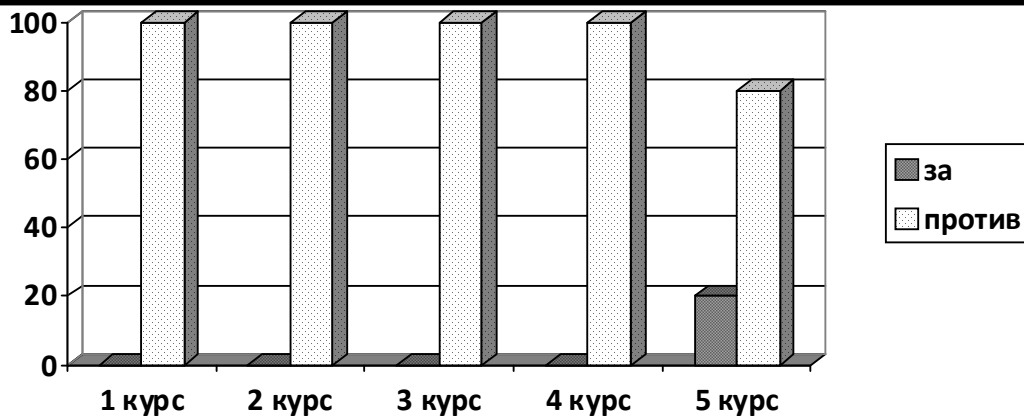


Рис. 3. Считаете ли Вы целесообразным введение «понижающего» коэффициента?
Высказывания студентов стоматологического факультета.

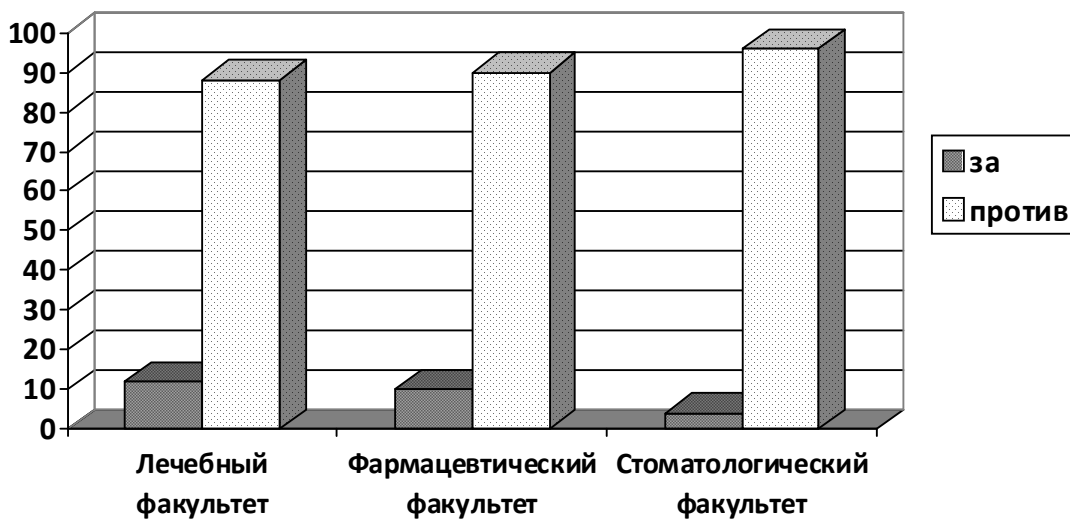


Рис. 4. Считаете ли Вы целесообразным введение «понижающего» коэффициента?
Высказывания студентов всех факультетов.

Студенты стоматологического факультета высказались следующим образом: с 1 по 4 курс единогласно «против», 5 курс - 20% «за» (рис. 3).

Итак, в целом по факультетам: «за» – только 12% студентов лечебного факультета, 10% - фармацевтического и 4% - стоматологического факультета (рис. 4).

Были высказаны следующие аргументы в пользу своих ответов:

«За»

- Студент будет серьезнее относиться к учебе.

- Это будет являться неким стимулом для подготовки к итоговым занятиям и экзаменам.

- Бывает большая нагрузка, с первого раза не всегда удается подготовиться по всем дисциплинам.

- Стимулирует студентов к подготовке к каждому занятию.

- У студента есть стимул к сдаче итогового с первого раза.

- Не стоит уравнивать в оценках тех, кто сдал с первого раза, и тех, кто сдал с последующих.

«Против»

- Это метод контроля дисциплины, а не знаний.

- Мы считаем, что учёба в медицинском университете сложна и понижающий «коэффициент» будет отрицательно влиять на успеваемость.

- Нужно проявлять жалость к студентам.

- Количество попыток не имеет значения, главное - получение знаний в процессе обучения.

- Студенты не могут быть за то, чтобы были ниже оценки.

- Не нужно портить рейтинг студентам!

- Так как оценки у студентов стали ниже, это не на руку студенту, а также деканату и в целом университету.

- Так как нагрузка большая, с первого раза хорошо подготовиться по всем дисциплинам не удается.

Второй вопрос: «Считаете ли Вы необходимым пересчитывать рейтинг после пересдач?»

Студенты лечебного факультета высказались следующим образом: 1 и 4 курс единогласно «за», 2, 3 и 5 курсы «за» 89%, 6 курс - 86% (рис. 5).

Студенты фармацевтического факультета проголосовали так: 1-й, 2-й и 4-й курс «за» 100%, 3 курс - 92%, 5 курс - 63% (рис. 6).

Студенты стоматологического факультета, проголосовавшие «за»: 1 курс - 60%, 2 курс - 50%, 3 и 4 курсы - 100%, 5 курс - 40% (рис. 7).

В целом по факультетам: лечебный факультет «за» 92%, фармацевтический – 91%, стоматологический - 70% респондентов (рис. 8).

Были высказаны следующие аргументы: «За»

- После пересдач рейтинг повышается и это положительно скажется на итоговом рейтинге.

- Все имеют право на исправление, даже хороший человек может оступиться!

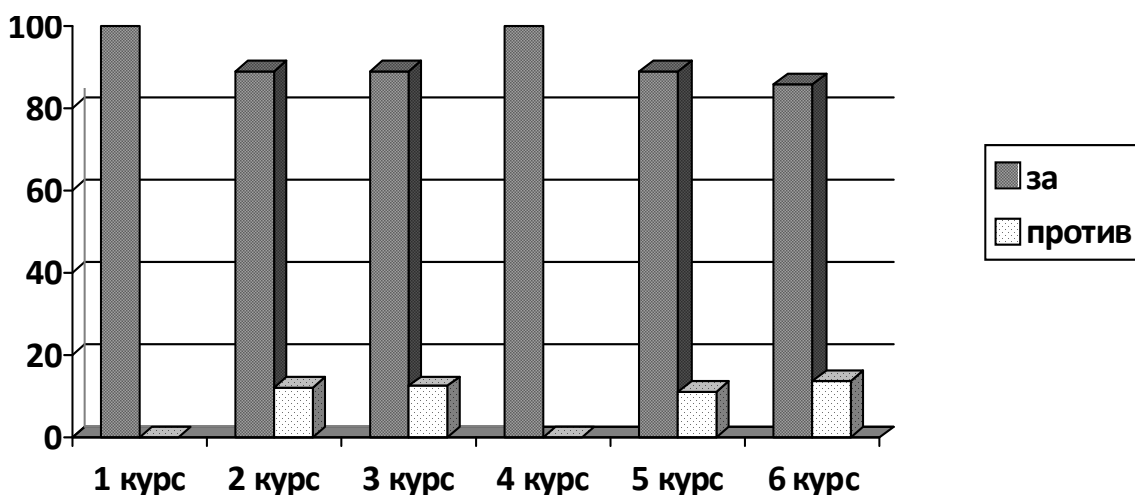


Рис. 5. Считаете ли Вы необходимым пересчитывать рейтинг после пересдач? Высказывания студентов лечебного факультета.

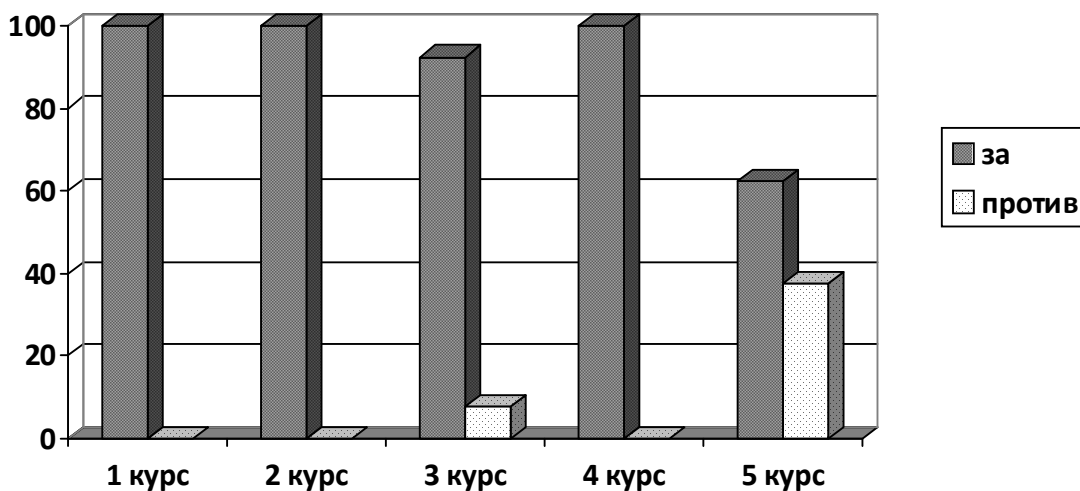


Рис. 6. Считаете ли Вы необходимым пересчитывать рейтинг после пересдач? Высказывания студентов фармацевтического факультета.

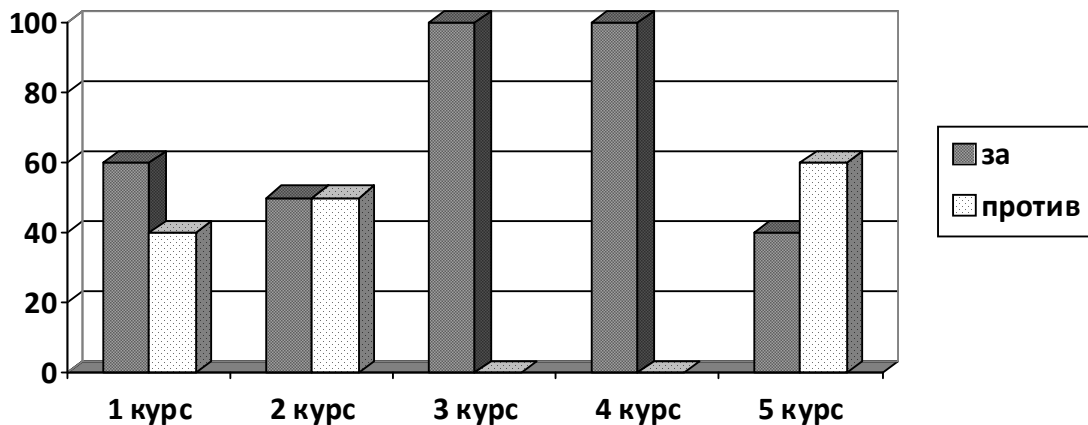


Рис. 7. Считаете ли Вы необходимым пересчитывать рейтинг после пересдач? Высказывания студентов стоматологического факультета.

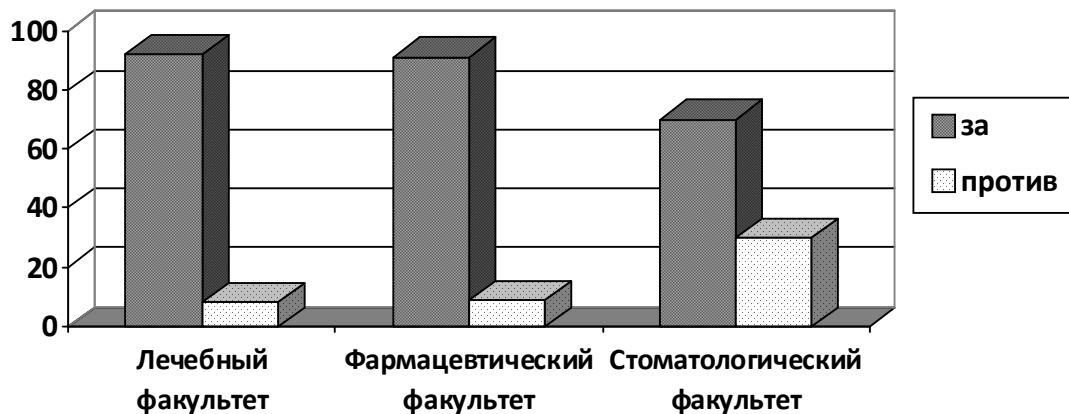


Рис. 8. Считаете ли Вы необходимым пересчитывать рейтинг после пересдач? Высказывания студентов всех факультетов.

- Студент повысил свои знания по той или иной дисциплине, разобрался в своих ошибках.

- Пересдача предполагает повышение оценки и, как следствие, увеличение рейтинга.

«Против»

- Это нецелесообразно.

На третий вопрос: «Ваше отношение к тому, что при подсчёте рейтинга необходимо учитывать только 50% лучших оценок?» положительно ответили 44% студентов 1 курса лечебного факультета, 70% студентов 2 курса, 90% студентов 3 курса, 87% студентов 4 курса, 70% студентов 5 курса и 53% студентов 6 курса (рис. 9).

Студенты фармацевтического факультета так определились со своим выбором: «за» на 1 курсе - 69% респондентов, на 2 курсе -

65%, на 3 курсе - 77%, на 4 курсе - 33%, на 5 курсе - 56% (рис. 10).

Студенты стоматологического факультета: 1, 2 и 4 курсы все против, 3 и 5 курсы – по 20% «за» (рис. 11).

Итак, в целом по факультетам высказались «за»: лечебный факультет - 69%, фармацевтический - 60%, стоматологический – 8% респондентов (рис. 12).

Были предложены следующие обоснования:

«За»

- Рейтинг станет выше!

- Но только при условии, что студент готовится к каждому занятию и получает оценку на каждом занятии.

- Увеличивается вероятность получения более высокой оценки на экзамене.

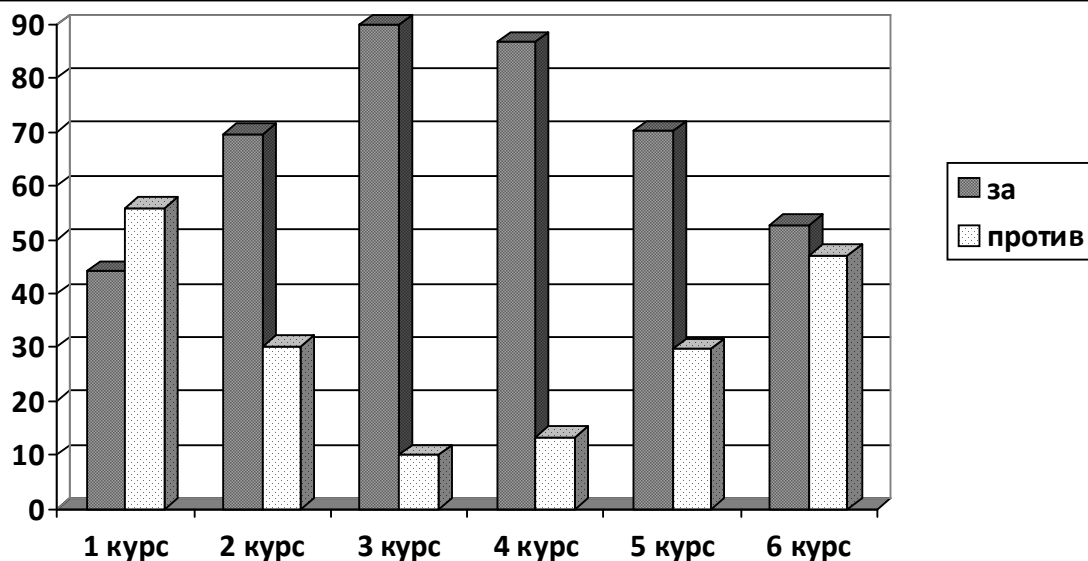


Рис. 9. Ваше отношение к тому, что при подсчёте рейтинга необходимо учитывать только 50% лучших оценок?
Высказывания студентов лечебного факультета.

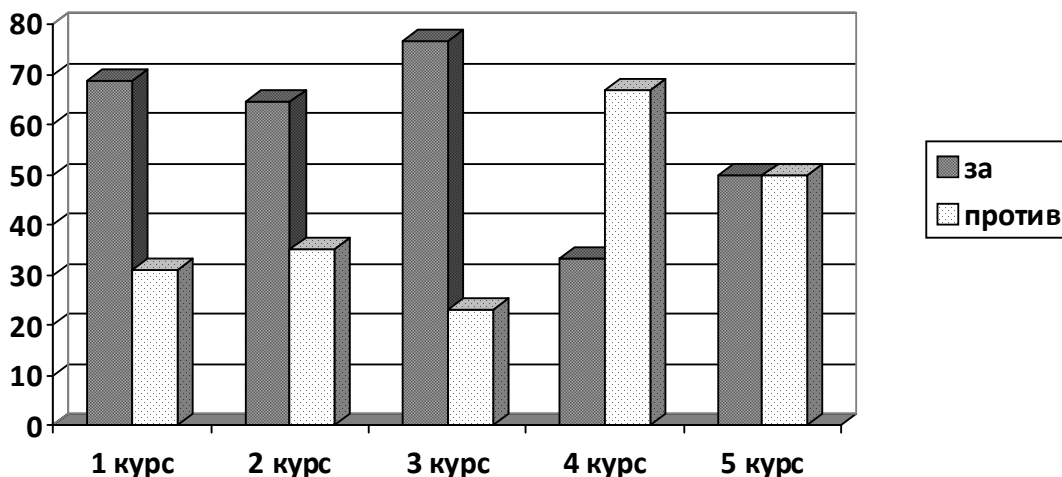


Рис. 10. Ваше отношение к тому, что при подсчёте рейтинга необходимо учитывать только 50% лучших оценок?
Высказывания студентов фармацевтического факультета.

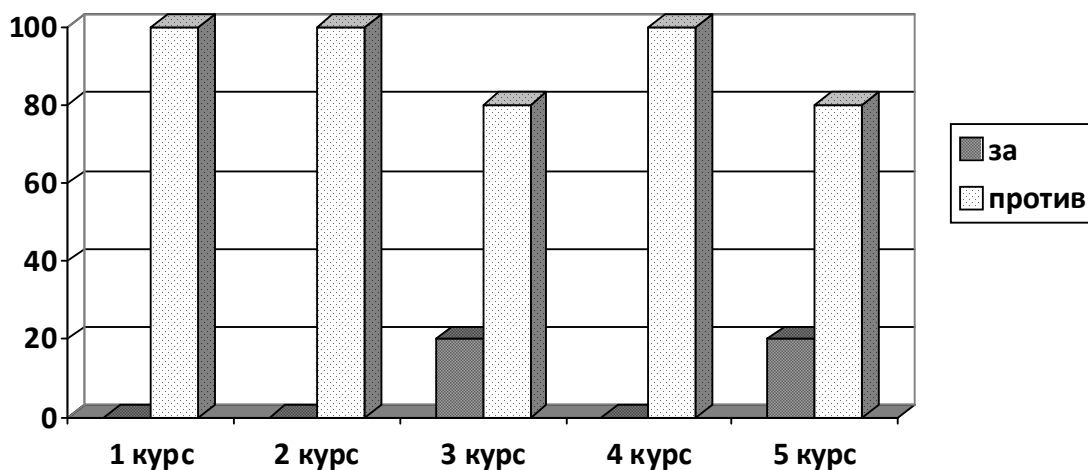


Рис. 11. Ваше отношение к тому, что при подсчёте рейтинга необходимо учитывать только 50% лучших оценок?
Высказывания студентов стоматологического факультета.

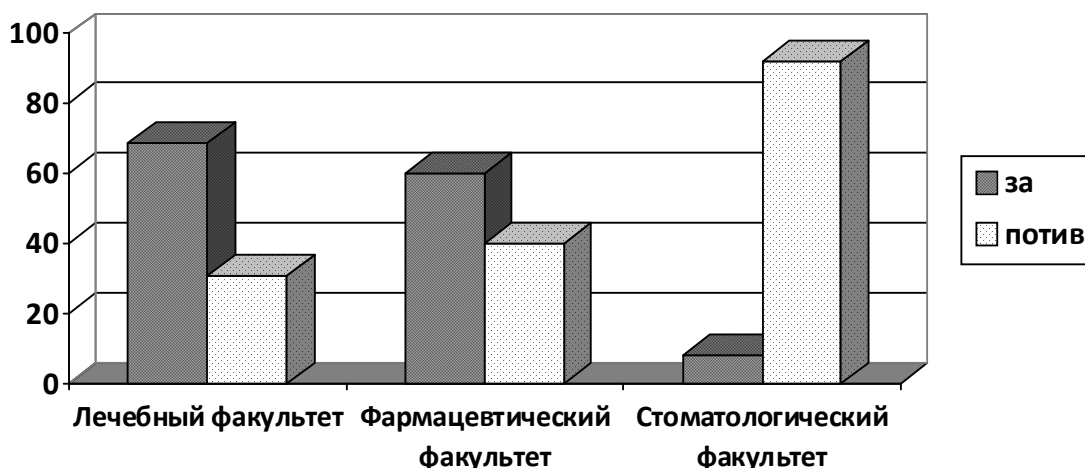


Рис. 12. Ваше отношение к тому, что при подсчёте рейтинга необходимо учитывать только 50% лучших оценок?
Высказывания студентов всех факультетов.

- В силу различных причин студент может и не подготовиться один раз, и это не должно влиять на его успеваемость. Все мы люди!

- Это поможет студентам со средней успеваемостью получить хороший рейтинг.

- Если рейтинг будет направлен в сторону студента, от этого не будет хуже ни преподавателям, ни администрации.

- Нужно учитывать все оценки, так как студент их заслуженно получал в течение семестра.

«Против»

- Должны учитываться все оценки, во имя справедливости.

- Рациональней учитывать все оценки.

Четвертый вопрос: «Целесообразно ли повышение рейтинга за счёт внеучебной деятельности?»

Студенты лечебного факультета проголосовали следующим образом – «за»: 1 курс - 70%, 2 и 3 курсы по 82%, 4 курс - 63%, 5 курс - 67%, 6 курс - 56% (рис. 13).

Студенты фармацевтического факультета – «за»: 1 курс - 82%, 2 и 3 курсы - 77%, 4 курс - 67%, 5 курс - 63% (рис. 14).

Стоматологический факультет: «за» по 80% студентов 1 и 5 курса и все студенты 2 - 4 курсов (рис. 15).

В целом, по факультетам высказались

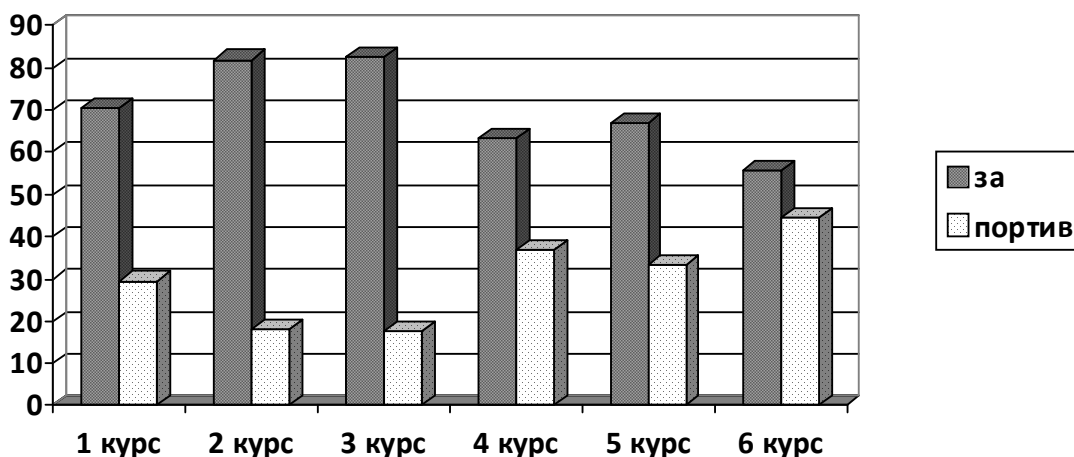


Рис. 13. Целесообразно ли повышение рейтинга за счёт внеучебной деятельности?
Высказывания студентов лечебного факультета.

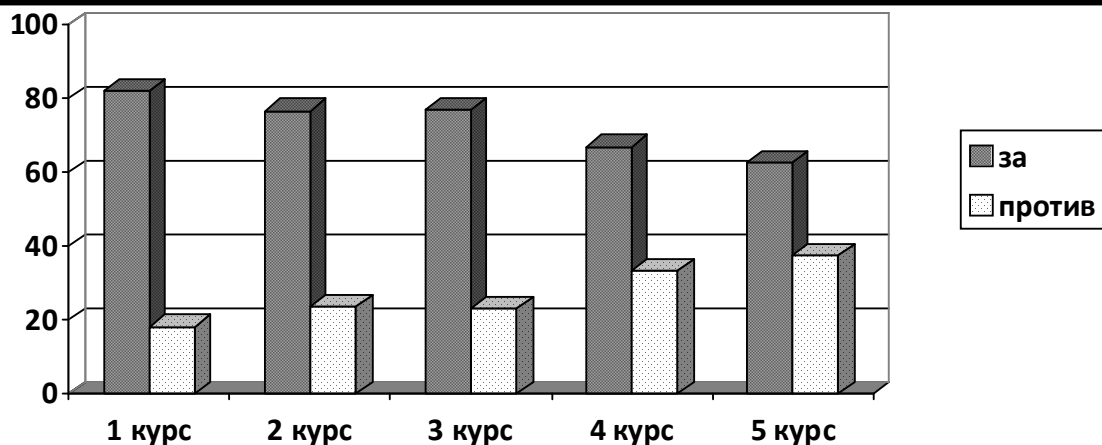


Рис. 14. Целесообразно ли повышение рейтинга за счёт внеучебной деятельности? Высказывания студентов фармацевтического факультета.

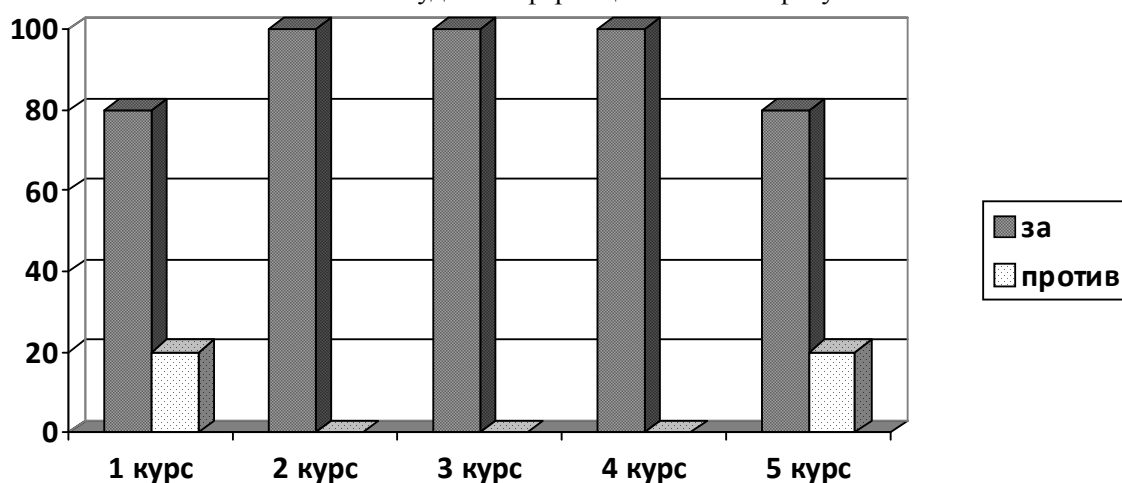


Рис. 15. Целесообразно ли повышение рейтинга за счёт внеучебной деятельности? Высказывания студентов стоматологического факультета.

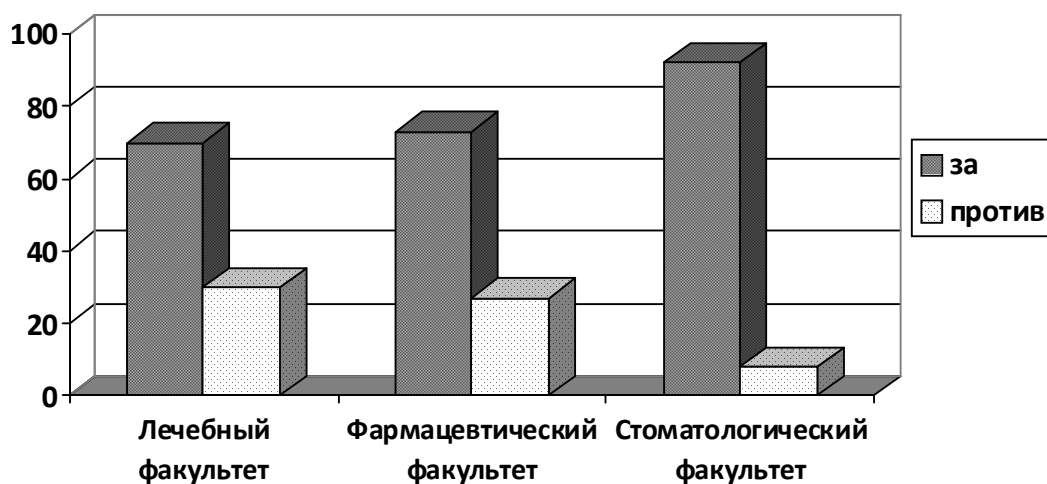


Рис. 16. Целесообразно ли повышение рейтинга за счёт внеучебной деятельности? Высказывания студентов всех факультетов.

«за»: лечебный факультет – 70%, фармацевтический – 73, стоматологический – 92% (рис. 16).
 Были высказаны следующие обоснования по этому вопросу:

«За»
 - Любая деятельность должна поощряться.
 - Это дополнительная возможность по-

высить рейтинг + дополнительные знания для студента + повышение мотивации к учебе.

- Занимаясь внеучебной деятельностью, студент приобретает новые знания, которые глубже учебной программы. К тому же это поможет набрать максимальный рейтинг.

- Рвение студента к научной деятельности обязательно должно поощряться.

- Внеучебная деятельность студента во благо нашего любимого университета должна поощряться.

- Не каждый, кто одарён тягой к знаниям и удачей в учёбе, одарён талантом в творчестве и умением завоевывать внимание людей своей деятельностью, связанной с искусством. Но не каждый такой человек одарён ценным интеллектом для достижения научных вершин. Если одних оценивают за знания, то почему других нельзя оценивать за вклад в культурную жизнь университета. Ведь те и другие в некоторой степени помогают друг другу в студенческой жизни.

«Против»

- В случае, если эта внеучебная деятельность - пение, танцы, КВН, то нет. Но если это участие и работа в научных кружках, то да.

- На первом курсе нет возможности принимать участие во внеучебной деятельности.

- Основная задача в университете – хорошо усвоить учебный материал.

- Студенты должны учиться и будут врачами, а не певцами и танцорами.

- Это лазейка для недобросовестных студентов, которые, не добывая учебного рейтинга, занимаются внеучебной деятельностью.

- Внеучебная деятельность должна влиять на обеспечение студентов общежитием, на прибавку к стипендии и т.д.

- Внеучебная деятельность не взаимосвязана с учебной, т.е. это несправедливо к тем, кто ею не занимается. Внеучебная деятель-

ность - это личное предпочтение, таланты и прочее для «души», поэтому её нельзя приравнивать к учебной деятельности.

- Учебная деятельность - обязанность каждого студента, а внеучебная деятельность - добровольное мероприятие!

Заключение

1. Подавляющее большинство студентов всех факультетов (88-96%) считают нецелесообразным использование «понижающего» коэффициента. Обращает на себя внимание тот факт, что за его введение на лечебном и фармацевтическом факультетах высказались студенты-первокурсники, а на стоматологическом факультете, напротив, старшекурсники.

2. От 70 до 92% студентов всех факультетов высказались за пересчет рейтинга после пересдач. При этом наименьшее количество проголосовавших «за» - это студенты выпускных курсов всех факультетов.

3. По вопросу о том, что при подсчете рейтинга необходимо учитывать только 50% лучших оценок, мнения студентов различных факультетов разделились: больше половины студентов лечебного и фармацевтического факультетов (соответственно 69 и 60%) полагают это целесообразным, а большинство студентов-стоматологов (92%), что нет.

4. Большинство студентов лечебного и фармацевтического факультетов (70 и 73%) и практически все студенты стоматологического факультета (92%) считают целесообразным повышение рейтинга за счёт внеучебной деятельности.

5. Основная масса студентов заинтересована во введении рейтинговой системы оценки знаний. Вместе с тем, результаты анкетирования показали, что необходима дальнейшая работа по ее усовершенствованию.

ПРЕДМЕТНАЯ ОЛИМПИАДА ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ КАК СПОСОБ ФОРМИРОВАНИЯ У СТУДЕНТОВ ПРОФЕССИОНАЛЬНО-МОТИВИРОВАННОГО МЫШЛЕНИЯ

КИРПИЧЕНОК Л.Н., СКРЕБЛО Е.И., ГОЛОВКО Е.С., ТИХОН Т.В.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра клинической лабораторной диагностики*

Резюме: Опыт проведения предметной олимпиады по клинической лабораторной диагностике показал высокую эффективность использования этой внеаудиторной формы обучения для стимуляции творческого элемента в учебно-познавательной деятельности, развития креативного мышления, формирования профессиональных и научных компетенций выпускника медицинского вуза. Итоги олимпиады выявили проблему рассогласования уровня личностно-профессионального развития некоторых студентов с высоким рейтингом и уровня требований к ним практики: эффективно интегрировать теоретические знания в решение практических вопросов. Сравнительный анализ модульных рейтингов с результатами олимпиады в модулях и рубежного рейтинга с суммарным олимпиадным баллом показал, что объективность модульно-рейтинговой системы оценки знаний можно повысить, если учесть в итоговом рейтинге результаты предметной олимпиады.

Ключевые слова: олимпиада, клиническая лабораторная диагностика.

Abstract. The experience of holding subject contest on clinical laboratory diagnostics has shown high efficiency of using this form of extracurricular training for creative element stimulation in learning and cognitive activity, development of creative thinking, formation of professional and scientific competences of a higher medical school graduate. Contest results revealed the problem of the mismatch between the level of personal and professional development of some students with high rating and the level of practice requirements from them – effectively integrate their theoretical knowledge into the solution of practical problems. Comparative analysis of module ratings with contest results in modules and semi – final rating with a total contest mark has shown that the objectiveness of the module-rating system of knowledge assessment can be improved by taking into account the results of subject contest in the final rating.

Одним из методологических требований педагогики высшей медицинской школы является положение о диалектической связи между наукой и практикой. В процессе профессиональной подготовки врача и

провизора особенно велика и ответственна роль вуза, который в процессе обучения должен развить и воспитать в личности студента профессионально значимые качества.

Медицинское образование должно обладать следующими характеристиками:

целенаправленность – ведущая цель состоит в подготовке врача (провизора), формировании его личности таких качеств, которые

Адрес для корреспонденции: 210045, г. Витебск, ул. Чкалова, 50-2-60. Моб. тел.: +375 (29) 712-27-79 – Скребло Е.И.

будут способствовать продуктивной практической деятельности;

двусторонний характер – в учебном процессе всегда можно выделить деятельность двух сторон, двух основных субъектов - преподавателя и студента;

творческий подход – эта характеристика по своей глубинной сути требует креативности как от преподавателя, так и от студентов, что проявляется в обновлении содержания, форм, методов воспитательно-образовательной деятельности педагога и познавательной деятельности студентов;

динамизм – педагогический процесс есть явление развивающееся, ему присущи изменения содержания, действий субъектов этого процесса и самих субъектов;

целостность – будучи интегрирующей характеристикой педагогического процесса, она предполагает, что все его компоненты находятся в согласованной связи и подчинены единой цели [3,4].

Значение олимпиады в повышении профессиональной эрудиции студентов

Успешный процесс обучения студентов в медицинском вузе предполагает постоянный глубокий контроль, объективное, качественное, стимулирующее оценивание знаний и умений, побуждение студентов к самостоятельной мыслительной деятельности в течение всего срока обучения. Сегодня эти традиционные педагогические технологии университетского образования адаптированы в современную европейскую модульно-рейтинговую систему оценивания результатов обучения [5, 6].

Основная цель рейтинговой системы с использованием модульной технологии обучения – повышение качества подготовки высококвалифицированных специалистов.

Модульно-рейтинговая система в медицинском университете основывается на интегральной оценке результатов всех видов учебной деятельности студента за весь период обучения в высшем учебном заведении.

Общий рейтинг студента складывается из следующих показателей:

1. Стартовый рейтинг – предполагает оценивание по смежным медико-биологичес-

ким и клиническим дисциплинам, изучаемым ранее.

2. Текущий рейтинг – складывается из посещаемости лекций, практических занятий и итоговой оценки каждого занятия.

3. Модульный рейтинг – определяется по итогам изучения отдельного модуля учебного плана.

4. Творческий (бонусный) рейтинг – не является обязательным, но позволяет получить дополнительные баллы за участие во внеаудиторной работе по дисциплине (участие в СНО, конкурсах студенческих научных работ, олимпиадах и др.).

5. Рубежный рейтинг – суммируется как результат предыдущих модульных рейтингов.

6. Итоговый рейтинг – учитывает рубежный рейтинг и оценку за устное собеседование (экзамен, зачет) [5].

Параллельные системы оценки как наиболее перспективные для повышения качества образования являются одним из основных принципов Болонской декларации, участие в которой позволит привести систему управления качеством образования в соответствие с международными стандартами, требующими от современного специалиста не только высоких квалификационных соответствий. Кроме этого, выпускник вуза должен обладать:

– способностью к информационно-аналитической деятельности в жёсткой конкурентной борьбе;

– умением эффективно работать в условиях неопределённости внешних факторов и ограничения времени и ресурсов, психологического дискомфорта;

– навыками коллективной творческой работы в стрессовых ситуациях;

– творческой инициативностью, дающей возможность выйти за рамки традиционного подхода к решению проблемы, развивая интеллектуальную и креативную деятельность без дополнительного внешнего стимулирования [5, 11].

К сожалению, нередко случается, когда выпускники вуза по успехам своей профессиональной деятельности располагаются в ином ранговом порядке, нежели во время учебы. Указанная проблема объясняется в первую очередь тем, что успехи в практической дея-

тельности определяются не только академической оценкой полученных знаний и способностью к обучению, но и целым рядом иных показателей, которые в учебном процессе зачастую не реализуются, не проверяются и не развиваются в достаточной степени.

В числе указанных «проблемных» показателей необходимо отметить способность к решению творческих профессиональных задач, требующих нестандартной комбинации имеющихся знаний, умения проявить свои способности в условиях ограничения времени, ресурсов и т.д. [4].

Для развития навыков, которые, сохраняясь после завершения образования, обеспечивали бы молодому специалисту высокую конкурентоспособность на рынке труда, необходимо построить процесс обучения таким образом, чтобы студент оптимально использовал не только свои интеллектуальные, но и психологические возможности. В этом могли бы помочь личностно-ориентированные образовательные технологии в рамках творческого рейтинга, реализуемые во внеаудиторной работе [2].

Одной из популярных форм образовательной деятельности, выходящей за рамки учебного плана, являются студенческие предметные олимпиады.

Олимпиада представляет собой очное соревнование, предусматривающее выполнение конкретных заданий, проводящееся в целях выявления качества подготовки выпускаемых специалистов. Этот вид внеучебной творческой деятельности используется для закрепления и углубления знаний и умений, полученных в процессе теоретического и практического обучения, для стимулирования творческого роста и выявления наиболее одаренных студентов [1,9]. Студенческие олимпиады готовят студентов к научно-исследовательской работе, а также позволяют реализовывать в процессе обучения профессиональные и социальные контексты их будущей деятельности [10].

Как инновационная форма организации обучения олимпиадное движение активно разрабатывается и внедряется в Витебском государственном медицинском университете. В результате участия в олимпиадах студенты приобретают творческую активность, нестан-

дартность мышления, широту взглядов, профессиональную эрудицию, интерес к науке.

Участие в олимпиадах позволяет приблизить уровень профессиональной подготовки выпускников к требованиям, предъявляемым практикой, стимулируя повышение профессиональной готовности будущего специалиста к самостоятельной трудовой деятельности.

Участие в олимпиаде позволяет студенту:

- проверить способность к системному действию в профессиональной ситуации, анализу и проектированию своей деятельности;
- расширить круг профессиональных умений;
- совершенствовать навыки профессиональной работы и развивать профессиональное мышление;
- повысить ответственность за выполняемую работу, способность самостоятельно и эффективно решать проблемы в области профессиональной деятельности.

Целью работы было проведение сравнительного анализа результатов олимпиады по дисциплине «клиническая лабораторная диагностика» с рейтингом студентов по предмету. А также оценить эффективность использования предметной олимпиады для повышения уровня профессиональной подготовки студентов.

Методы

Для проведения олимпиады по дисциплине «Клиническая лабораторная диагностика» среди студентов Витебского государственного медицинского университета были разработаны клинические ситуационные задачи и конкурсные задания, содержащие теоретические вопросы, а также определены критерии оценок конкурсных работ.

Олимпиадные задания составлялись с учетом Государственного образовательного стандарта и в соответствии с разделами (модулями) учебно-методического комплекса по дисциплине. Решение ситуационных задач требовало от студентов уверенных знаний в рамках соответствующего модуля и умения интегрировать эти знания с другими разделами дисциплины.

Руководствуясь инновационными образовательными технологиями и современными методиками, мы выделили основные цели и требования, которым должны удовлетворять творческие олимпиадные задачи (рис. 1).

1. Олимпиадная задача должна быть составлена таким образом, чтобы при ее решении студент имел возможность продемонстрировать уровень системных знаний по дисциплине.

2. Решение задачи как модель решения комплексной профессиональной проблемы должно показать способность студента интегрировать знания, полученные в процессе изучения дисциплины, с новейшими достижениями современной науки, правильную мотивацию, креативное мышление, творческий подход и использование нестандартных методов.

3. Задачи должны быть разного уровня. Наиболее сложные из них должны иметь воз-

можность решить не менее 10% участников. Непременным условием является наличие задач, с которыми могут справиться абсолютно все участники олимпиады. Эти задачи носят стандартный характер и скорее являются «утешительными», нежели конкурсными. Такие задачи не принесут победы при подведении общих итогов, однако прибавят уверенности участнику в собственных силах [7].

Отличительной особенностью олимпиадных задач по клинической лабораторной диагностике является их высокая практическая ориентированность: конкурсные задачи составлялись по данным лабораторных исследований из историй болезни пациентов, консультируемых на клинических базах кафедры.

Ситуационная задача содержала сведения из анамнеза, данные физикальных, инструментальных и лабораторных методов обследо-



Рис. 1. Целевые и мотивационные требования к олимпиадным задачам.

ния, на основании которых студенты должны были составить клиническое лабораторное заключение по предложенному алгоритму.

Алгоритм составления клинического лабораторного заключения:

1. Определить, к какому виду методов (общеклинические, гематологические, биохимические, иммунологические, гемостазиологические) исследования относятся лабораторные показатели.

2. Охарактеризовать полноту лабораторного обследования.

3. Установить, какую систему организма или отдельных органов характеризуют лабораторные данные.

4. Выявить нормальные и отклоняющиеся от нормы лабораторные показатели.

5. Объяснить патофизиологическую информативность лабораторных изменений, указывающих на патологическое состояние, степень повреждения органов, нарушения метаболизма.

6. Установить диагностическую, клиническую, прогностическую ценность лабораторного обследования.

Пример ситуационной задачи:

Бухгалтер, 60-ти лет, был доставлен в больницу с болями в груди, которые начались вечером после дня, проведенного за интенсивной перекопкой дачного участка. На ЭКГ отсутствовали характерные признаки инфаркта миокарда. В отделении интенсивной терапии боль была купирована в течение суток, больной переведен в общую палату и выписан на шестые сутки.

Лабораторные данные:

При поступлении в сыворотке крови общая креатинфосфокиназа 268 МЕ/л (норма - 10-195 МЕ/л), а фракция КК-МВ 15 МЕ/л (норма - 0-24 МЕ/л). Через 48 часов в сыворотке крови общая креатинфосфокиназа 195 МЕ/л, а фракция КК-МВ 13 МЕ/л. Через 72 часа в сыворотке крови общая креатинфосфокиназа 92 МЕ/л, а фракция КК-МВ 8 МЕ/л.

Задание: составить клиническое лабораторное заключение, используя алгоритм.

Для объективной и быстрой оценки курсных заданий были составлены эталоны правильных решений и разработаны критерии

оценки олимпиадных работ по трем категориям. Это позволило обеспечить объективность оценивания и дало возможность участникам, по окончании олимпиады с обучающей целью, ознакомиться с правильными ответами.

Пример эталона решения ситуационной задачи с использованием алгоритма:

1. Лабораторные исследования относятся к биохимическим методам.

2. Проведено неполное лабораторное обследование. Лабораторными признаками (маркерами) инфаркта миокарда являются: определение уровня тропонинов, миоглобина, АСТ, ЛДГ. Необходимым является проведение общего анализа крови.

3. Креатинкиназа играет важную роль в энергетическом обмене мышечной, нервной, сердечной тканей.

4. Уровень активности общей креатинфосфокиназы в сыворотке крови, обнаруженный у пациента при поступлении, был повышен, а уровень активности фракции КК-МВ находился в пределах нормы. При повторных исследованиях уровень активности общей креатинфосфокиназы снижался.

5. Предварительно можно сделать заключение об отсутствии инфаркта миокарда, несмотря на повышение уровня активности общей креатинфосфокиназы при нормальном уровне активности изофермента КК-МВ. Боли в груди имели скелетно-мышечное происхождение, которые могли быть связаны с непривычной интенсивной физической нагрузкой у пациента.

6. Уровень активности общей креатинфосфокиназы может подниматься после тяжелой физической нагрузки в 20 раз и более по сравнению с верхним пределом относительной нормы, особенно у нетренированных людей.

При оценивании решений олимпиадных задач комиссией использовался комплекс интегрированных критериев:

10 баллов – результат решения задачи правильный, приведены разные варианты решения; все пункты алгоритма решения выполнены, общие и частные сведения из дисциплины, необходимые для решения, приведены в полном объеме.

9 баллов – результат решения задачи правильный; все пункты алгоритма решения выполнены почти все, общие и частные сведения из дисциплины, необходимые для решения, приведены в полном объеме.

8 баллов – результат решения задачи правильный; пункты алгоритма решения выполнены не все или их последовательность соблюдена не полностью; общие и частные сведения из дисциплины, необходимые для решения, приведены почти все.

7 баллов - результат решения задачи правильный; пункты алгоритма решения выполнены не все, их последовательность соблюдена не полностью; общие и частные сведения из дисциплины, необходимые для решения, приведены не все.

6 баллов – результат решения задачи правильный; алгоритм соблюден частично, общие сведения по дисциплине, необходимые для решения, приведены не в полном объеме, приведены только единичные частные сведения.

5 баллов – результат решения задачи содержит частично правильный ответ; алгоритм не соблюдается вообще, общие сведения по дисциплине, необходимые для решения задачи, приведены почти не все, частные сведения не приведены.

4 балла – задача решена правильно, алгоритм не использован; общие и частные сведения, необходимые для решения задачи, приведены частично, частные сведения не приведены.

3 балла – задача решена неправильно, алгоритм не соблюден; общие сведения, необходимые для решения задачи, не приведены; определения понятий не даны.

Ответ на теоретический вопрос требовал формулировки точного определения какого-либо понятия дисциплины или выполнения подведения под понятие [8].

Критерии оценки правильности ответов на теоретические конкурсные вопросы были следующими:

5 баллов - ответ содержит точные определения всех понятий дисциплины, выполняется подведение под понятие.

4 балла – ответ содержит точные определения всех понятий дисциплины, затруднено подведение под понятие.

3 балла - даются неточные определения понятий дисциплины, не выполняется подведение под понятие.

Результаты и обсуждение

Итоги олимпиады подводились членами комиссии из числа преподавателей кафедры и оформлялись в виде протокола.

Из 140 участников олимпиады 53 студента (38%) получили одну из 3-х призовых категорий. При этом I категория, была присуждена только одному студенту, II категория – 23-ем и III категория – 29-ти участникам олимпиады (рис. 2).

Сравнив оценки за олимпиадные задания, соответствующие определенному модулю дисциплины, с рейтингом студента в этом модуле, мы получили следующие результаты.

Как видно из диаграмм (рис. 3), в 1, 3 и 4 модулях около половины студентов показали результаты выше или соответствующие модульному рейтингу, что подтвердило объективность модульно-рейтинговой системы оценки знаний

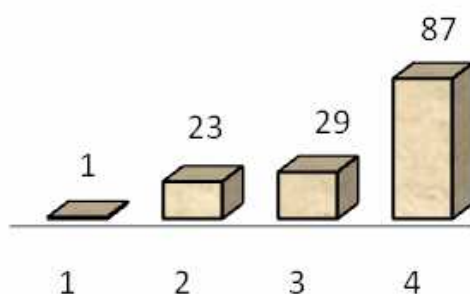


Рис. 2. Итоги олимпиады: 1 – количество студентов, получивших первую категорию; 2 - количество студентов, получивших вторую категорию; 3 - количество студентов, получивших третью категорию; 4 - количество студентов, не получивших категории.

по дисциплине. Олимпиадные задания, предложенные в рамках второго модуля, для большинства студентов оказались, по-видимому, слишком сложными. Однако 40 участников (29%) олимпиады справились с решением, показав умение интегрировать теоретические знания в решение практических клинических вопросов, уверенное владение алгоритмами лабораторного обследования, логичность и аргументированность пояснений.

Среди 53 студентов, получивших по итогам олимпиады одну из трех категорий, 58% подтвердили или повысили свой рубежный рейтинг, а 42% - по сравнению с рейтингом показали более высокий результат. Интересно, что среди 87 студентов, не получивших какой-либо категории на олимпиаде, 29% имели высокий рубежный рейтинг (табл. 1).

Таким образом, у 19% участников олимпиадная оценка была выше рубежного рейтинга, у 25% - соответствовала рубежному рейтингу, у 56% - оказалась ниже рубежного рейтинга по дисциплине (рис. 4).

В целом, по итогам олимпиады 53 студента (38%) получили бонусные баллы в рам-

ках творческого рейтинга и повысили свой итоговый рейтинг по дисциплине.

Заключение

1. Сравнительный анализ модульных рейтингов с результатами олимпиады в модулях и рубежного рейтинга с суммарным олимпиадным баллом показал, что объективность модульно-рейтинговой системы оценки знаний можно повысить, если учесть в итоговом рейтинге результаты предметной олимпиады. В нашем случае, благодаря участию в олимпиаде, 53 студента из 140 участников смогли повысить свой итоговый рейтинг по дисциплине, проявив в процессе решения олимпиадных заданий способности к информационно-аналитической, системной деятельности в профессиональной ситуации.

2. Итоги олимпиады выявили проблему рассогласования уровня личностно-профессионального развития некоторых студентов с высоким рейтингом и уровня требований к ним практики – эффективно интегрировать теоретические знания в решение практичес-



Рис.3. Сравнительный анализ олимпиадного балла и модульного рейтинга:
 1 – количество студентов с олимпиадным баллом выше модульного рейтинга;
 2 – количество студентов с олимпиадным баллом ниже модульного рейтинга;
 3 – количество студентов с олимпиадным баллом равным модульному рейтингу.

Таблица 1

Распределение студентов по уровню рубежного рейтинга

Студенты	Высокий рубежный рейтинг	Низкий рубежный рейтинг
С категорией (53 чел.)	58% (31 чел.)	42% (22 чел.)
Без категории (87 чел.)	29% (25 чел.)	71% (62 чел.)

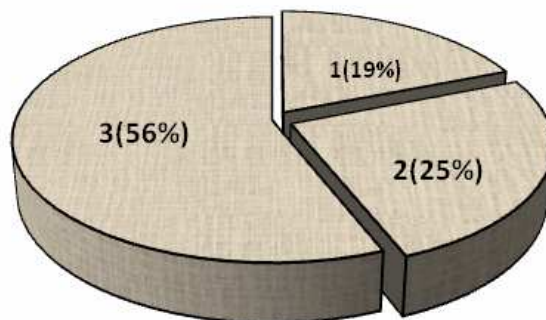


Рис. 4 Соотношение олимпиадной оценки и рубежного рейтинга:

1- олимпиадный балл выше рубежного рейтинга; 2- олимпиадный балл соответствует рубежному рейтингу; 3- олимпиадный балл ниже рубежного рейтинга.

ких вопросов. Решением этой проблемы может стать применение инновационных форм организации обучения с высокой практической ориентированностью.

3. Опыт проведения предметной олимпиады по клинической лабораторной диагностике показал высокую эффективность использования такой внеаудиторной формы обучения для стимуляции творческого элемента в учебно-познавательной деятельности, для развития креативного мышления, формирования профессиональных и научных компетенций выпускника медицинского вуза.

Литература

1. Быков, Ю.В. Организация и проведение интернет-олимпиад как средство повышения качества послевузовского профессионального образования / М.Е. Колесникова, В.И. Прижиленский // Вестн. Ставропол. гос. ун-та. – 2009. – № 64(5). – С. 5-13.
2. Доманский, Е.В. Проектирование эвристических заданий с рефлексивным компонентом в дистанционных эвристических олимпиадах: методика / Е.В. Доманский. – М., 2007. – 99 с.
3. Информационно-коммуникационные технологии в современном образовательном процессе для организации интернет-олимпиад: метод. рекомендации / В.В. Монахов [и др.] – СПб.: СПб АППО, 2007. – 78 с.
4. Камалева, А.Р. Особенности формирования естественнонаучных компетентностей у студентов–гуманитариев / А.Р. Камалева // Вестн. высш. образования. – 2009. – № 4 – С. 29.
5. Контроль качества учебного процесса: сборник документов. Положение о рейтинговой системе оценки знаний студентов: Приказ от 15.06.2011. № 254-уч. – Витебск: ВГМУ, 2011. – С. 15-23.
6. Организация учебного процесса: сборник документов. – Витебск: ВГМУ, 2010. – Ч.2. – 24 с.
7. Попов, А.И. Методологические основы и практические аспекты организации олимпиадного движения по учебным дисциплинам в вузе: монография / А.И. Попов, Н.П. Пучков. – Тамбов, 2010. – 212 с.
8. Попов, А.И. Введение в специальность. Олимпиадное движение как инструмент саморазвития бакалавра инноватики: учеб. пособие. Рекомендовано УМО по университетскому политехническому образованию / А.И. Попов, Н.П. Пучков. – Тамбов, 2009. – 112 с.
9. Психолого-педагогическое обеспечение многоуровневого высшего образования / Е.А. Геник, А.В. Капцов, Л.В. Карпушина и др.; под ред. А.В. Капцова, В.И. Кичигина. – Самара: СамГАСА, 2003. – 316 с.
10. Студенческие олимпиады в современной высшей школе: сб. ст. / Тюм. гос. ун-т. – Тюмень, – 2001. – 194 с.
11. Эльконин, Б.Д. Особенности знакового опосредования при решении творческих задач / Б.Д. Эльконин // Психологическая наука и образование. – 1997. – № 3. – С. 55 – 61.

Поступила 06.07.2012 г.

Принята в печать 05.09.2012 г.

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ВГМИ 1941 ГОДА

ВАСИЛЕНКО Н.И.*, НЕБЫЛИЦИН Ю.С.*, ВАСИЛЕНКО С.Г.**

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,***УО «Витебский государственный университет им. П.М. Машерова»***

Резюме. В статье приводятся сведения о научной сессии Витебского государственного медицинского института, состоявшейся 14-16 июня 1941 года, на которой были представлены результаты научных исследований сотрудников Витебского медицинского института и других ученых. Рассказывается о судьбе участников научной сессии 1941 г., их научной деятельности, созданных ими научных школах. Участники научной сессии 1941 года мужественно защищали Родину, спасая раненых воинов Красной Армии. Многие из участников научной сессии ВГМИ 1941 года стали известными учеными, заслуженными врачами, заслуженными деятелями науки.

Ключевые слова: медицинский институт, научная сессия, ученые, Великая Отечественная война.

Abstract. This article provides information about scientific session of Vitebsk State Medical Institute, held in June 14-16, 1941, at which the results of scientific researches of the staff members of Vitebsk Medical Institute and those of other scientists were presented. It also describes the life of the participants of the scientific session held in 1941, their scientific activity, scientific schools founded by them. The participants of the scientific session of 1941 courageously defended their motherland, saving the wounded soldiers of the Red Army. Many of them became famous scientists, honoured doctors, honoured men of science.

*«История – свидетель прошлого,
свет истины, живая память,
учитель жизни...».*
Марк Туллий Цицерон

В музее истории ВГМУ в экспозиции, посвященной становлению Витебского медицинского института, появился очень интересный документ довоенного периода: программа научной сессии ВГМИ (рис. 1), которая состоялась 14-16 июня 1941 года в г. Витебске.

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра общей хирургии. Тел. раб.: 8 (0212) 37-80-82, e-mail: nebylicin.uravgm@mail.ru – Небылицин Ю.С.

Открытие сессии состоялось 14 июня в 19 часов в теоретическом корпусе института (ауд. №1). На сессии выступили ведущие ученые ВГМИ: заслуженный деятель науки, профессор В.О. Морзон с докладом «Оказание помощи в военной обстановке при ранениях грудной клетки и органов полости груди», профессор Н.Т. Петров «Гексеналовый наркоз в военной обстановке», профессор Ф.Я. Беренштейн «Материалы к вопросу о значении марганца в физиологии и патологии», профессор З.Г. Слободин «Иннервация предстательной

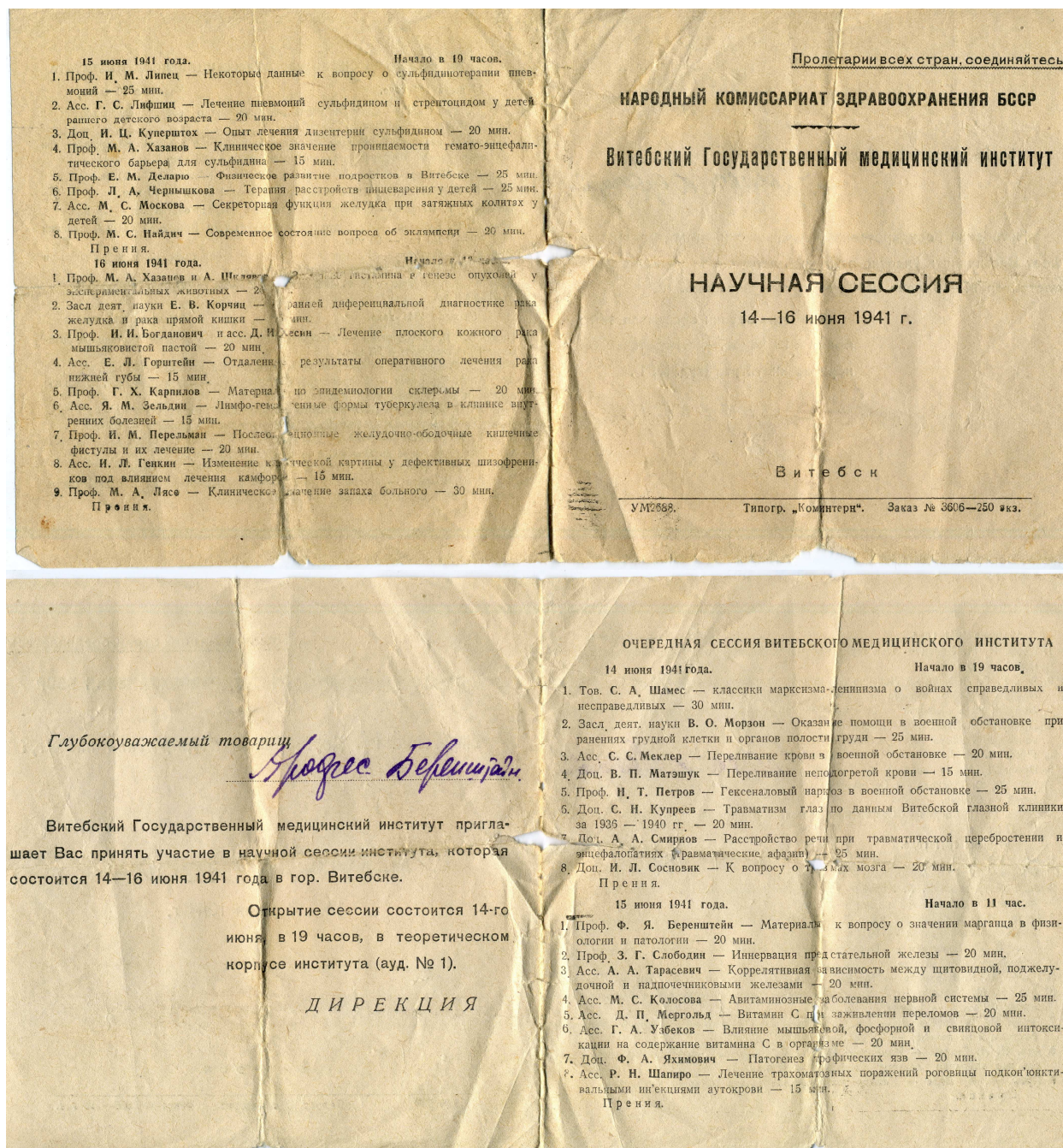


Рис. 1. Программа научной сессии ВГМИ 14-16 июня 1941 г.

железы», профессор И.М. Липец «Некоторые данные к вопросу о сульфидинотерапии пневмоний», профессор М.А. Хазанов «Клиническое значение проницаемости гематоэнцефалического барьера для сульфидина», профессор Е.М. Деларю «Физическое развитие подростков в Витебске», профессор Л.А. Чернышкова «Терапия расстройства пищеварения у детей», заслуженный деятель наук БССР Е.В. Корниц «К ранней дифференциальной диагностике рака желудка и рака прямой кишки»,

профессор И.И. Богданович и ассистент Д.И. Хесин «Лечение плоского кожного рака мышьяковистой пастой», профессор Г.Х. Карпилов «Материалы по эпидемиологии склеромы», профессор И.М. Перельман «Послеоперационные желудочно-ободочные кишечные фистулы и их лечение», профессор М.С. Найдич «Современное состояние вопроса об эклампсии», профессор М.А. Лясс «Клиническое значение запаха больного». Были заслушаны работы многих начинающих ученых

института, молодых преподавателей, ассистентов: С.А. Шамеса, С.С. Меклера, А.А. Тарасевича, М.С. Колосовой, Д.П. Мергольда, Г.А. Узбекова, Р.Н. Шапиро, Г.С. Лифшица, М.С. Московской, Е.Л. Горштейна, Я.М. Зельдина, И.Л. Генкина, доцентов Ф.Я. Яхимовича, И.Ц. Куперштоха и др.

Сборник научной сессии был сдан в типографию, но не был опубликован, так как через несколько дней после начала сессии фашисты вероломно напали на Советский Союз.

5 июля 1941 г. Витебский государственный медицинский институт был эвакуирован далеко на восток страны. Тяжелейшие испытания выпали на долю этого поколения. В первые же дни войны многие сотрудники и студенты добровольно встали в ряды Красной Армии. Воины защищали Родину, а медики спасали жизни раненых бойцов, возвращая их в строй.

По решению белорусского правительства (наркомздрав – Коваленок М.И.) 1 октября 1943 г., в разгар Великой Отечественной войны, в г. Ярославле начал работу Белорусский медицинский институт, организованный силами научно-педагогических работников Минского и Витебского медицинских институтов, эвакуированных на восток страны. Это было высшее учебное заведение фактически военного формирования. Настоящий подвиг научно-педагогических работников двух белорусских вузов! Первый выпуск 47 врачей Белорусского медицинского института в г. Ярославле состоялся в июне 1944 г.

После освобождения г. Минска 3 июля 1944 г. белорусское правительство отзывает медицинские и педагогические кадры для восстановления разрушенного войной здравоохранения и медицинских вузов республики. Белорусы уезжают на родину с пустыми руками, оставив все, с таким трудом созданное в годы войны для деятельности белорусского вуза, россиянам. На базе Белорусского медицинского института начинается обучение студентов-медиков Ярославский медицинский институт, ныне – Ярославская медицинская академия.

Труднейший послевоенный период восстановления медицинского института в пол-

ностью разрушенном Витебске... Американская делегация, посетив г. Витебск, заявила: «Это мертвый город, он не подлежит восстановлению». В областном центре осталось всего 118 жителей... Город лежал в руинах. Витебчане возродили его из пепла!

1 сентября 1946 года студенты всех курсов Витебского государственного медицинского института сели за парты. На первый курс пришли фронтовики.

К обучению студентов первого послевоенного набора приступили заведующие кафедрами, профессора, доценты, ассистенты, участники научной сессии 1941 г. в Витебске: И.И. Богданович, Г.А. Медведева, Ф.Я. Беренштейн, И.Л. Сосновик, Я.М. Зельдин, Ф.Я. Яхимович, Л.А. Чернышкова, С.А. Ботвинник, А.Е. Шандлер и др. Многие из них всю свою трудовую деятельность связали с родным вузом. По-разному сложились судьбы участников научной сессии ВГМИ 1941 года.

Первый директор ВГМИ (1934-1941) Хазанов Моисей Анисимович (1889-1964) (рис. 2) в годы Великой Отечественной войны – заведующий кафедрой нервных болезней ВГМИ, Белорусского (1943-1944) в г. Ярославле и Минского медицинского института (1944-1958). Им подготовлено 5 докторов и 18 кандидатов медицинских наук. Награжден двумя орденами Трудового Красного Зна-



Рис. 2. Первый директор ВГМИ (1934-1941), заведующий кафедрой нервных болезней, профессор Моисей Анисимович Хазанов.

мени, медалями, Почетными грамотами Президиума Верховного Совета БССР, значком «Отличник здравоохранения БССР».

Организатор эвакуации вуза И.И. Богданович (1883-1976) – профессор кафедры кожно-венерических болезней Белорусского медицинского института в г. Минске. С 1946 по 1949 гг. – заместитель директора по учебно-научной части Витебского государственного медицинского института и зав. кафедрой кожно-венерических болезней (рис. 3). С апреля 1950 года – исполняющий обязанности директора, а с 1951 по 1961 гг. – директор Витебского государственного медицинского института. По инициативе И.И. Богдановича в 1959 г. в Витебском медицинском институте открыт первый в Белоруссии фармацевтический факультет, который более 50 лет готовит кадры не только для Республики Беларусь, но и для других стран ближнего и дальнего зарубежья.

И.И. Богданович награжден орденом Красной Звезды, двумя орденами Трудового Красного Знамени, орденом Ленина, медалью «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг.». В 1948 ему присво-

ено почетное звание «Заслуженный врач БССР».

Г.А. Медведева (1910-2011) в 1943 г. была откомандирована из г. Пласт Челябинской области для организации Белорусского медицинского института в г. Ярославле. Работала там ассистентом кафедры патологической физиологии. А с освобождением Белоруссии направлена Министерством здравоохранения БССР на восстановление Минского медицинского института (рис. 4).

В 1946 г. Г.А. Медведева участвует в восстановлении Витебского медицинского института, с марта по декабрь 1946 г. – исполняет обязанности зав. кафедрой патфизиологии. В 1952 г. назначена зав. кафедрой патологической физиологии ВГМИ.

Доктор медицинских наук, профессор Г.А. Медведева с 1961 по 1965 гг. – ректор Витебского государственного медицинского института.

В 1948 г. награждена медалью «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг.». В 1966 г. Указом Президиума Верховного Совета БССР Г.А. Медведевой



Рис. 3. Директор ВГМИ (1951-1961), заведующий кафедрой кожно-венерических болезней, профессор, заслуженный врач БССР Иван Илларионович Богданович.



Рис. 4. Ректор ВГМИ (1961-1965), заведующая кафедрой патологической физиологии, профессор, заслуженный деятель науки БССР Глафира Антоновна Медведева.

присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки БССР». В 1998 г. награждена медалью «За заслуги в развитии ВГМИ».

20 декабря 2011 г. профессору Г.А. Медведевой исполнилось 100 лет.

100 лет и 8 месяцев – таков жизненный путь единственной в ВГМИ женщины-ректора, выпускницы ВГМИ, участницы научной сессии 1941 г.

После освобождения Белоруссии для восстановления Витебского государственного медицинского института и заведования кафедрами Наркомздравом БССР (М.И. Коваленок) были приглашены на работу в медицинский институт участники научной сессии 1941 г. – первый заведующий кафедрой биологической химии ВГМИ (1934-1952), профессор Ф.Я. Беренштейн (1904-1977) и заведующая кафедрой детских болезней, профессор Л.А. Чернышкова (1886-1978). Правительственная телеграмма находится в экспозиции музея ВГМУ.

Известный ученый, основатель научного направления по изучению биологической роли микроэлементов в Белоруссии, профессор

Ф.Я. Беренштейн подготовил 27 кандидатов и 8 докторов наук (рис. 5). С 1935 г. по 1972 г. он бессменно заведовал кафедрой биохимии Витебского ветеринарного института, здание которого чудом уцелело во время Великой Отечественной войны. В первые послевоенные годы студенты-медики занимались в аудиториях Витебского ветеринарного института. Преподаватели работали со студентами медицинского и ветеринарного институтов (кафедры химии, физики, физиологии, общественных наук, иностранных языков и др.).

За заслуги в подготовке научных кадров, большую общественную работу профессор Ф.Я. Беренштейн награжден орденом «Знак Почета», тремя медалями, двумя Почетными грамотами Верховного Совета БССР. Ныне кафедра химии Витебской академии ветеринарной медицины носит имя профессора Ф.Я. Беренштейна.

С июля 1947 г. восстановлена кафедра детских болезней ВГМИ, которую вновь возглавила ученица академика В.А. Леонова, профессор Л.А. Чернышкова (1947-1954). До Великой Отечественной войны с 1935 по 1941 гг.



Рис. 5. Заведующий кафедрой биологической химии, профессор Феликс Яковлевич Беренштейн.



Рис. 6. Заведующая кафедрой детских болезней, профессор, заслуженный врач БССР Людмила Александровна Чернышкова.

она заведовала кафедрой детских болезней Витебского медицинского института (рис. 6). Некоторое время она исполняла обязанности декана. Была организатором (1935 г.) и руководителем общества педиатров г. Витебска.

Л.А. Чернышкова награждена орденом Трудового Красного Знамени, Почетной грамотой Верховного Совета БССР. В 1949 г. ей присвоено почетное звание «Заслуженный врач БССР».

Николай Титович Петров под руководством академика Н.Н. Бурденко выполнил большую экспериментальную работу и защитил в г. Москве диссертацию «Гексеналовый наркоз при поражении дифтерией» (рис. 7). В 1941 году Николай Титович был утверждён в звании профессора и назначен заведующим кафедрой общей хирургии Витебского медицинского института. С августа 1941 года по ноябрь 1943 года Н.Т. Петров является профессором кафедры Свердловского медицинского института, а также консультантом эвакогоспиталя №1325. В конце 1943 года Николай Титович приглашается для заведования кафедрой факультетской хирургии Белорусского медицин-



Рис. 7. Заведующий кафедрой общей хирургии, профессор, заслуженный деятель науки, заслуженный врач БССР Николай Титович Петров.

ского института, который возобновил свою деятельность в г. Ярославле.

Когда вся многострадальная Беларусь после Великой Отечественной войны медленно поднимается из руин, в октябре 1944 года Белорусский медицинский институт возвращается в освобождённый г. Минск. С 1944 по 1951 год профессор Н.Т. Петров работал проректором по научной работе Минского медицинского института. Николай Титович был награждён: Почетной грамотой Реввоенсовета к десятилетию РККА; Грамотой к двенадцатой годовщине РККА и десятилетию Первой Конной армии; орденом «Боевого Красного Знамени»; орденом «Трудового Красного Знамени»; орденом «Красной Звезды»; орденом «Знак почета»; медалью «За победу над Германией в Великой Отечественной войне»; медалью «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг.». В 1948 году Николаю Титовичу было присвоено звание Заслуженного врача БССР, а в 1949 году – звание заслуженного деятеля науки БССР.

Поколения студентов, получивших диплом врача Витебского государственного медицинского института, ставших высококвалифицированными специалистами в клиниках, научных центрах, руководителями здравоохранения, помнят своих преподавателей, мужественных патриотов Родины, вуза, верных однажды избранной профессии, любимому делу.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский институт в 1999 г. получил сертификат университета.

Вуз развивается, занимает достойное место среди высших учебных заведений страны, мира.

Открыты новые специальности, факультеты.

Более 30 лет вуз готовит кадры для зарубежных государств через факультет подготовки иностранных граждан.

С 2001 г. успешно готовит кадры стоматологический факультет ВГМУ.

Немногие знают, что в 1937 г. состоялся первый и последний выпуск 21 врача-стоматолога ВГМИ. Кафедрой болезней уха, горла, носа и рта руководил профессор Г.Х. Карпилов, участник научной сессии ВГМИ 1941 г.

Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет является центром научной деятельности. Более 20 научных школ работает в вузе за период его существования. Состоялось 67 научных сессий. Изданы сборники научных работ. Только один сборник научных работ мы не можем, к сожалению, прочесть – сборник научной сессии ВГМИ 1941 г.

Жизнь и деятельность научно-педагогических работников ВГМИ подтверждают истину, что наука существует благодаря реальным людям, которые открывают новые знания для будущих поколений, прогресса всего человечества.

Слова поэта Л. Ошанина очень ярко определяют их жизненное кредо:

*И уж если люди поручили,
Жизнь прожить бы так хотелось мне,
Чтобы все, чему меня учили,
Пусть другим, но возвратить вдвойне!*

Обращаясь к молодежи, хочется пожелать:

– Берегите мир! Дарите любовь людям!
Цените знания, будьте целеустремленными,
растите достойной сменой своим учителям,
служите беззаветно делу, Родине! Будьте счастливы!

Per aspera ad astra!

Литература

1. Василенко, Н.И. Скальпель хирурга – оружие Победы / Н.И. Василенко, Ю.С. Небылицин, С.Г. Василенко // Новости хирургии. – 2010. – Т.18, №4. – С.3-11.
2. Витебский государственный медицинский университет (1934-2004) / А.Н.Косинец [и др.]; под ред. А.Н. Косинца. – Витебск: ВГМУ, 2004. – 547 с.
3. Витебскому государственному ордену Дружбы народов медицинскому университету 65 лет / А.Н. Косинец [и др.]; под ред. А.Н. Косинца. – Витебск: 1999. – 159 с.
4. Витебскому государственному ордену Дружбы народов медицинскому институту 60 лет / О.-Я.Л. Бекиш [и др.]; под ред. О.-Я.Л. Бекиша. – Витебск: 1995. – 109 с.
5. Медведева, Л.М. Руки, дарующие помощь... К 115-летию со дня рождения Николая Титовича Петрова / Л.М. Медведева, Ю.С. Небылицин // Новости хирургии. – 2008. – Т.16, № 1. – С. 2-7.

Поступила 06.07.2012 г.
Принята в печать 05.09.2012 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 их новизны, преимуществ и возможностей применения и четко сформулированы выводы. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Размерность величин должна быть выражена в единицах Международной Системы (СИ), однако при необходимости в скобках после единиц измерения СИ может быть указана размерность в других системах.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Список располагается в конце текста, ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1], [2]).

Список включает работы отечественных и зарубежных авторов. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. В статье не рекомендуются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором.

Желательно использовать общепринятые сокращения.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается. Статьи принимаются только с визой руководителя и обязательно при наличии экспертного заключения о возможности опубликования материалов в печати и других средствах массовой информации.

Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

Подписано в печать 05.09.2012 г. Формат 1/8.

Бумага типографская №2. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 16,51

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.