

ВЕСТНИК

ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Том 12

№ 1

2013



*Ежеквартальный рецензируемый
научно-практический журнал*

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обзор**Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю.**

Аргинин и иммунная система – возможные механизмы взаимодействия

Биохимия**Янковская Н.Н.**

Клиническое значение липидного профиля сыворотки крови у пациентов с псориазом без поражения и с поражением печени вирусами гепатитов В и С

Физиология**Городецкая И.В., Гусакова Е.А.**

Особенности поведенческой активности животных с изменённым тиреоидным статусом в различные стадии стресс-реакции

Внутренние болезни**Бондаренко В.М., Марчук В.П., Пиманов С.И., Михайлова Н.А., Макаренко Е.В.**

Корреляция содержания висцеральной жировой ткани по данным компьютерной томографии с антропометрическими показателями и результатами ультразвукового исследования

Патологическая анатомия**Пчельникова Е.Ф., Янковский И.А., Тишковская Т.В.**

Определение гестационного возраста плаценты по ее морфометрическим показателям

Акушерство и гинекология**Лысенко О.В., Рождественская Т.А.**

Измерение объема эндометрия в диагностике гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста

Рождественская Т.А., Силява В.Л., Лукьянова Е.А.

Сравнительный анализ экстрагенитальной заболеваемости по материалам стационарных организаций Витебской области и Минска

Фомина М.П.

Особенности объёмного плацентарного кровотока при аномальном прикреплении пуповины

Review**6 Sheybak V.M., Pavlyukovets A.Y.**

Arginine and the immune system – possible mechanisms of interaction

Biochemistry**14 Yankovskaya N.N.**

Clinical importance of blood serum lipid profile in patients suffering from psoriasis with and without liver lesion by B and C hepatitis viruses

Physiology**23 Gorodetskaya I.V., Gusakova E.A.**

The peculiarities of behavioural activity of animals with the changed thyroid status at different stages of stress reaction

Internal medicine**31 Bondarenko V.M., Marchuk V.P., Pimanov S.I., Mikhaylova N.A., Makarenko E.V.**

Correlation between the content of visceral fatty tissue by computed tomography findings with anthropometric measurements and the results of ultrasound investigation

Pathologic anatomy**39 Pchelnikova E.F., Yankovsky I.A., Tishkovskaya T.V.**

Determination of gestational age of the placenta by its morphometric indices

Obstetrics and gynecology**44 Lysenko O.V., Rozhdestvenskaya T.A.**

Measurement of endometrial volume in the diagnosis of endometrial hyperplasia in women of reproductive age

50 Rozhdestvenskaya T.A., Silyava V.L., Lukyanova E.A.

The comparative analysis of extragenital morbidity based on the materials of hospitals of Vitebsk region and Minsk

56 Fomina M.P.

The peculiarities of volumetric placental blood flow in abnormal umbilical cord insertion

Хирургия

Марочков А.В.

Развитие когнитивных расстройств у пациентов после абдоминальных хирургических вмешательств с многокомпонентной эндотрахеальной анестезией

Педиатрия

Асирян Е.Г.

Использование иммуноферментного анализа в изучении динамики антител в процессе лечения atopического дерматита у детей

Беляева Л.Е., Пендо Л.В., Лигецкая И.В., Смирнова О.И.

Анализ состояния здоровья детей 14-18 лет, получивших разные оценки по шкале Апгар на 5-й минуте после рождения

Мацук О.Н.

Лечение atopического дерматита у детей с использованием иммунокорректирующей терапии

Струповец И.Н., Шишко Г.А.

Оптимизации организационных подходов к оказанию медицинской помощи недоношенным новорожденным с гипербилирубинемией на амбулаторно-поликлиническом этапе

Фармакология

Гайдук А.В., Бизунок Н.А.

Фармакодинамический потенциал комбинации amitриптилина и венлафаксина (экспериментальное исследование)

Правада Н.С., Будрицкий А.М., Серегина В.А.

Оценка клинической эффективности и нежелательных побочных реакций лекарственного средства «Циклоферон» в таблетках у пациентов с туберкулезом легких

Стоматология

Кабанова А.А.

Свободнорадикальное окисление при гнойно-воспалительных процессах челюстно-лицевой области

Surgery

64 Marochkov A.V.

The development of cognitive disorders in patients after abdominal surgical interventions with multicomponent endotracheal anesthesia

Pediatrics

71 Asiryan E.G.

The use of enzyme-linked immunosorbent analysis to study the dynamics of antibodies in the treatment of atopical dermatitis in children

77 Belyaeva L.E., Pendo L.V., Ligetskaya I.V., Smirnova O.I.

The analysis of health status of fourteen-eighteen-year-old children, who have received different Apgar scores at the fifth minute after birth

83 Matsuk O.N.

Treatment of atopical dermatitis in children by means of immunotherapy

87 Strupovets I.N., Shishko G.A.

Optimization of organizational approaches to rendering medical aid to premature infants with hyperbilirubinemia at the ambulant-polyclinic stage

Pharmacology

90 Gayduk A.V., Bizunok N.A.

Pharmacodynamic potential of amitriptyline and venlafaxine combination (experimental study)

99 Pravada N.S., Budritsky A.M., Seregina V.A.

The evaluation of clinical efficacy and unfavourable adverse reactions of Cycloferon medicinal preparation tablets in patients with pulmonary tuberculosis

Dentistry

107 Kabanova A.A.

Free radical oxidation in pyo-inflammatory processes of maxillofacial area

Реабилитация

**Николаева А.Г., Колбасова Е.А., Солкин А.А.,
Соболева Л.В., Зайцев О.Н.**

Качество жизни пациентов, прошедших курс
прерывистой гипобарической адаптации

Педагогика и психология высшей школы

Городецкая И.В., Коневалова Н.Ю.

Лаборатория инновационной педагогики
ВГМУ

Усович А.К.

Унификация критериев и балльно-рейтинговых
систем оценки компетенций студентов
лечебного и стоматологического факультетов
по дисциплине «Анатомия человека»

Юбилей

Леонид Иванович Богданович (к 90-летию со
дня рождения)

Новости**Правила для авторов****Rehabilitation**

**112 Nikolayeva A.G., Kolbasova E.A., Solkin A.A.,
Soboleva L.V., Zaytsev O.N.**

Life quality of the patients after the course of
periodic hypobaric adaptation

Pedagogics and psychology of higher school

117 Gorodetskaya I.V., Konevalova N.Y.

Innovatory pedagogics laboratory of VSMU

123 Usovich A.K.

Standardization of criteria and credit rating
systems for evaluation of students' competencies in
the discipline «human anatomy»

130 Jubilee

Leonid Ivanovich Bogdanovich (to the 90-th
anniversary of birth)

133 News**136 Instructions for authors**

АРГИНИН И ИММУННАЯ СИСТЕМА – ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

ШЕЙБАК В.М., ПАВЛЮКОВЕЦ А.Ю.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Резюме. Представлен обзор литературных данных о роли аргинина в функционировании иммунной системы.

Ключевые слова: аргинин, иммунная система.

Abstract. In this article the review of literature data on the role of arginine in the functioning of the immune system is presented.

Keywords: arginine, immune system.

В последние 20 лет особенно интенсивно изучаются фармакологические воздействия нутриентов на иммунную систему («иммунонутрициология»). В частности, исследуется значение микронутриентов для функционирования отдельных систем организма, включая метаболизм в кишечнике, влияние на статус иммунной системы, участие в стимуляции или снижении специфического патологического процесса. Создаваемые в настоящее время специальные пищевые добавки, как правило, содержат отдельные аминокислоты или их комбинации, клиническое применение которых опирается на концепцию «иммунонутритивной поддержки», направленной на уменьшение

частоты инфекционных осложнений и сокращение времени пребывания пациентов в стационаре [1]. Вместе с тем, несмотря на важность вопроса, многое остается неисследованным. В частности это касается механизма действия и оптимального состава действующих компонентов пищи, особенно аминокислот [2]. Тем не менее, однозначно доказано, что пациенты с явлениями гиперкатаболизма являются основными кандидатами для применения иммунонутриентов, поскольку именно у них чаще всего регистрируется иммунодефицит и иммуносупрессия [3].

Влияние нутритивного статуса на состояние иммунореактивности было показано уже в 40-е годы когда был предложен термин «общая иммунологическая реактивность», под которым подразумевалась потенциальная способность организма отвечать иммунной реакцией на всякое адекватное антигенное раздражение. Известно, что белково-энергетическая недо-

статочность сопровождается снижением числа лимфоцитов в периферической крови. Как правило, наблюдается преимущественное уменьшение числа $CD3^+$ и $CD4^+$ Т-лимфоцитов, при этом последние сохраняют свои специфические функции [4]. Снижается пролиферативный ответ лимфоцитов на митогены, на синтез ряда цитокинов (особенно IL-1, IL-2, IFN- γ) [5].

Вместе с тем показано, что значительное увеличение содержания белка в рационе также сопровождается нарушениями регуляторных механизмов, в том числе на уровне ЦНС (гипоталамус), и проявляется нарушением биосинтетических процессов, контролируемых концентрациями незаменимых аминокислот [6]. Это позволяет сделать вывод о существовании оптимальных параметров белкового обмена, способствующих наиболее эффективному функционированию иммунных механизмов.

Очевидно, что оптимальные характеристики белкового обмена во многом определяются аминокислотным балансом. Утилизация аминокислот и, следовательно, потребность в них различаются в здоровом организме и при различных патологических состояниях. В физиологических условиях большая часть циркулирующих аминокислот образуется из пищевых белков, которые постепенно высвобождаются в общую циркуляцию. К ним присоединяются свободные аминокислоты, образованные в результате постоянного гидролитического расщепления белков тканей организма. При патологических состояниях концентрации свободных аминокислот и структура аминокислотного пула изменяются, например, уже потому, что существенная часть мышечных белков, содержащих аминокислоты с разветвленной цепью, расщепляются, образуется глутамин и аланин, которые высвобождаются в кровотоки [7]. Вероятно, поэтому при патологических состояниях существуют совсем другие отправные точки оценки адекватности необходимой нутритивной поддержки, учитывающей те адаптивные изменения, которые происходят в организме. Очевидно, что при развитии негативной динами-

ки патологического процесса сохранение положительного азотистого баланса и скорости роста менее важно для организма, чем поддержка иммунной функции. Именно поэтому целый ряд аминокислот, в числе которых аргинин, становятся условно незаменимыми при патологических состояниях.

Аргинин ежедневно поступает в организм с пищевыми продуктами в количестве от 3 до 6 г, а эндогенная продукция аргинина составляет около 15-20 г. Помимо участия в биосинтезе пептидов, из аргинина образуется мочевины, оксид азота и креатин [8, 9]. Аргинин может синтезироваться из цитруллина как промежуточный метаболит практически во всех типах клеток [9]. Метаболическая судьба аргинина обусловлена высоким содержанием в нем азота (молекула содержит четыре атома азота). Концентрации аргинина и цитруллина в плазме заметно уменьшаются при недостаточном поступлении в организм белка, при травмах, ожогах, воспалении, сепсисе и трансплантации печени [10].

Основные регуляторные возможности аргинина хорошо известны: он стимулирует секрецию анаболических гормонов (гормона роста, пролактина, инсулиноподобного фактора роста 1 - IGF-1). Вероятно, одним из основных механизмов его действия является деполяризация мембраны, сопряженная с транспортом в клетку положительно заряженных аминокислот [11]. Аргинин влияет на гемопоэз в костном мозге, повышает чувствительность к инсулину и адипонектину, снижает уровни IL-6 и моноцитарного хемоаттрактанта [12]. NO-зависимый эффект аргинина на иммунную систему во многом может быть гормональноопосредованным. В частности, инсулин и гормон роста модулируют метаболизм глюкозы и аминокислот в большинстве тканей, делая доступными эти нутриенты для клеток иммунной системы. Гормон роста также повышает продукцию Т-лимфоцитов в тимусе и число гемопоэтических клеток-предшественников в костном мозге, усиливает ответ Т-клеток на цитокины и увеличивает антиген-пре-

зентирующую способность дендритных клеток [13]. Пролактин повышает высвобождение цитокинов Th1-лимфоцитами и экспрессию молекул антиген-презентирующего МНС II класса. IGF-1 способствует созреванию лимфоцитов в костном мозге, уменьшает возрастную инволюцию тимуса и повышает число и активность лимфоцитов [14].

Достаточно хорошо изучена регуляция продукции NO из аргинина в макрофагах. Было показано, что воспаление стимулирует экспрессию индуцибельной NO синтазы (iNOS) в миелоидных и других типах клеток [15]. Среди факторов, которые индуцируют iNOS, - цитокины Т-хелперов 1 типа (Th1) (IL-1, TNF- α , и IFN- γ) и эндотоксин [16]. Основной функцией классически активированных макрофагов (медиаторами Th1-типа, такими как IFN- γ) является микробная деструкция. Альтернативно активированные макрофаги (цитокинами Th2-типа, такими как IL-4 и IL-13) играют важную роль в аллергических реакциях [17]. NO является одним из регуляторов воспаления и иммунитета. Так, введение L-NAME, который снижает уровень оксида азота, уменьшало уровень IgA в сыворотке и повышало его концентрацию в энтероцитах. В кишечной lamina propria повышалось число IgA+ клеток [18].

Регуляция доступности аргинина является потенциальным механизмом, контролирующим продукцию NO [19]. Аргиназа 1 – фермент, который метаболизирует аргинин, может реально претендовать на выполнение подобной функции [16, 20, 21]. Аргиназа 1 индуцируется в миелоидных клетках цитокинами Т-хелперов 2 типа (Th2), такими, как IL-4 и IL-13 [22, 23], а также IL-6, IL-10, TGF- β , простагландинами (PGE) и катехоламинами [10, 23]. Следовательно, активация iNOS и/или аргиназы отражает тип воспалительного ответа в специфическом патологическом процессе [16, 20]. Например, сепсис сопровождается доминированием iNOS, а при травме преимущественно индуцируется аргина-

за [10, 24]. Т-лимфоциты зависят от доступности аргинина в ключевых процессах, включая пролиферацию, экспрессию TCR- комплекса и ζ -цепи пептида, развитие Т-клеточной памяти [25, 26].

После экспрессии аргиназы в миелоидных клетках истощаются запасы аргинина, в том числе в окружающем их внеклеточном пространстве [27, 28]. Подобным образом миелоидные клетки подавляют аргинин-зависимые функции окружающих клеток, что дает основание называть их миелоидными супрессорными клетками (MSC) [25]. У человека экспрессия аргиназы наблюдается главным образом в гранулоцитах [29].

MSC оккупируют маргинальные (Т-клеточные) зоны селезенки [27], присутствуют в некоторых опухолях [30, 31]. Т-клетки, культивируемые совместно с MSC, имеют молекулярные и функциональные характеристики, свойственные им при недостаточности аргинина. Недостаточность аргинина в клетках наблюдается после высвобождения аргиназы при некрозе гепатоцитов или гемолизе, что является причиной необычно низкой продукции NO, неадекватной вазоконстрикции, недостаточной перфузии органа и легочной гипертензии [8].

В состоянии покоя миелоидные клетки, вследствие отсутствия экспрессии высокоспецифических мембранных переносчиков, используют малые количества аргинина. Кроме того, в отсутствие иммунной стимуляции не происходит экспрессии основных ферментов, метаболизирующих аргинин - iNOS и аргиназы 1. Таким образом, при отсутствии патологического процесса добавки аргинина с пищей не могут существенно усилить функцию миелоидных клеток. Это возможно только после стимуляции поступления аргинина в миелоидные клетки. Последнее возможно при активации экспрессии высокоспецифичных транспортеров катионных аминокислот (CAT) [32]. Активность CAT тщательно контролируется и сопряжена с активностью аргинин-метаболизирующих ферментов [28, 33].

Метаболит аргинина орнитин является предшественником различных соединений, включая полиамины и пролин и, таким образом, выполняет важные функции в клеточной пролиферации [34].

Классические провоспалительные цитокины IL-1, TNF- α , IFN- γ , и IL-2 индуцируют iNOS. Секреция гуморальных противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10, IL-13 индуцирует экспрессию аргиназы 1. Эндотоксин, по-видимому, индуцирует как iNOS, так и аргиназу 1 [35, 16, 20]. При индукции iNOS оказывает регуляторный эффект на активность аргиназы, продуцируя гидроксид-L-аргинин, промежуточный продукт в образовании NO. Аргиназа 1, в свою очередь, регулирует синтез NO путем уменьшения доступности аргинина [21].

Таким образом, очевидно, что регуляция iNOS и аргиназы 1 осуществляется (по крайней мере частично) противоположными факторами. Это определяет тип воспалительного процесса. Если происходит экспрессия iNOS и образуется большое количество NO, клеточный компонент должен доминировать. Напротив, если происходит экспрессия аргиназы 1 и отсутствует или очень незначительна экспрессия iNOS, следует ожидать в большей степени гуморального ответа.

Поскольку экспрессия аргиназы 1 и iNOS находится под влиянием цитокинов, вырабатываемых как Th1-, так и Th2-клетками, реагировать могут отдельные субпопуляции производных миелоидных клеток, подвергающихся альтернативной активации [36]. Считают, что введение экзогенного аргинина эффективно именно на фоне стимуляции его обмена и возникновении дисфункции иммунной системы [37]. Быстрое истощение аргинина является результатом повышенной ко-экспрессии SAT2B, который переносит аргинин в клетку, где он быстро метаболизируется аргиназой 1 [28]. Образующийся орнитин затем экспортируется тем же переносчиком в обмен на другую молекулу аргинина [38]. Продукция NO (любой из NOS) осуществляется пропорционально доступности внеклеточного аргинина и хорошо

известна как «аргининовый парадокс». Вместе с тем, при физиологических состояниях генерация NO не зависит от концентрации аргинина. Вероятно, именно при патологических состояниях доступность аргинина может определять продукцию NO. Кроме того, показано, что присутствие аргинина необходимо для адекватной трансляции iNOS [39, 40]. Наконец, в условиях активации iNOS, продуцируется супероксид, который образует высокореакционный пероксинитрит, который, в свою очередь, осуществляет нитрозилирование чувствительных к нему аминокислотных остатков, особенно, тирозина [41], что ведет к конформационным изменениям структуры белковых молекул.

Хорошо известно, что доступность аргинина важна для нормальной пролиферации и функционирования Т-клеток [34, 35, 28]. Максимальная пролиферация Т-лимфоцитов достигается при уровне аргинина в среде ≈ 100 мкмоль/л, а при более высоких концентрациях не наблюдается дальнейшего повышения скорости пролиферации. При недостаточности аргинина происходит прогрессивная редукция (около $\sim 25\%$ от базального уровня) числа Т-клеточных рецепторов на клеточной мембране. Это принципиальное следствие транскрипционной регуляции экспрессии ζ -цепи пептида [41, 29, 43], незаменимого компонента Т-клеточного рецепторного комплекса. Потеря ζ -цепи наблюдается при некоторых формах рака и после травмы [54]. Оба патологических состояния сопровождаются снижением функции Т-клеток и повышением экспрессии аргиназы 1. Другим эффектом недостаточности аргинина является стимуляция экспрессии аргининосукцинатсинтазы. Нарработка и активация этого фермента позволяют Т-лимфоцитам генерировать эндогенный аргинин из цитруллина, что особенно важно при отсутствии внеклеточного аргинина или в присутствии миелоидных клеток с повышенной экспрессией аргиназы 1 [44, 27]. Аргинин необходим для киллинга опухолевых клеток активированными макрофагами. Кроме того, высокие concentra-

ции аргинина повышают цитотоксичность моноцитов *in vitro*. Отметим, что внеклеточные концентрации аргинина более 2 мМ регистрируются и в физиологических условиях. Например, концентрация аргинина в амниотической жидкости на ранних стадиях беременности составляет 4-6 мМ [45].

Синтез NO индуцибельной NO-синтазой в макрофагах и нейтрофилах является важным механизмом защиты против вирусов, бактерий, грибов, злокачественных клеток и внутриклеточных паразитов. Некоторые бактерии, такие как *Helicobacter pylori*, способны противостоять NO-киллингу, экспрессируя аргиназу, которая, потребляя аргинин, снижает его доступность для iNOS [46]. Физиологические уровни аргинина (т.е. около 150 мкМ) модулируют экспрессию CD3+ рецептора Т-лимфоцитов [28]. Добавление к культуре клеток цитруллина в концентрациях 0,1 мМ (что близко к его уровню в плазме) или 1мМ (10% от его концентрации в амниотической жидкости во время беременности) способствует синтезу CD3+, продлевая время функционирования соответствующей мРНК [44]. Это дало основание авторам рекомендовать цитруллин как средство для увеличения количества аргинина при иммунодефицитных состояниях, сопряженных с повышенной активностью аргиназы в крови.

При недостаточности аргинина у мышей (концентрация в плазме менее 0,1 мМ) в результате сверхэкспрессии аргиназы в тонком кишечнике нарушается развитие В-лимфоцитов в костном мозге и снижается число В-лимфоцитов в лимфоидных органах. Эти эффекты нивелировались подкожным введением аргинина (15 ммоль/кг дважды в день). Кроме того, недостаточное потребление аргинина с пищей (0,3% аргинина в рационе) нарушает синтез NO как конститутивной NOS, так и iNOS у молодых крыс и уменьшает иммунный ответ у цыплят [47]. Добавки аргинина в рацион крыс в количестве 1-2% (что в 1,5-2 раза выше содержания аргинина в стандартном рационе) увеличивало мас-

су тимуса, число лимфоцитов в тимусе, скорость пролиферации Т-лимфоцитов, повышало цитотоксичность специфических клеток (Т-лимфоциты, макрофаги), продукцию IL-2, экспрессию рецептора к IL-2 на Т-лимфоцитах и реакцию гиперчувствительности замедленного типа [42, 48]. Добавки 1-2% аргинина крысам с экспериментальной травмой уменьшали степень инволюции тимуса и потерю массы, ускоряли восстановление жизненно важных функций. У крыс с ожоговой травмой, бактериальным перитонитом или дисбиозом кишечника экзогенный аргинин (1% в рационе) снижал проницаемость кишечного барьера для бактерий, увеличивал бактерицидную активность фагоцитов и их жизнеспособность [45]. Аналогично аргинину, добавки композиции, содержащей орнитин и кетоглутарат (1 г/кг массы в день), благоприятно влияли на иммунную функцию при различных катаболических состояниях, включая ожоговую болезнь, сепсис, канцерогенез или стресс [49]. Введение крысам внутрибрюшинно аргинина (184 мг/кг) в составе минозоля приводит к снижению уровней протеиногенных аминокислот в лимфоцитах, выделенных из печени и тимуса, что свидетельствует о более активном их включении в полипептиды, а также, об использовании в качестве энергетических субстратов в лимфоцитах [50]. Клинические исследования показывают, что энтеральное или парентеральное введение аргинина (например, 8-20 г/день, что, соответственно, в 1,5-3,6 раза выше, чем обычное потребление аргинина) улучшает иммунную функцию и клинический исход у пациентов с ожоговой травмой, злокачественными опухолями, ВИЧ, множественными травмами и после оперативных вмешательств на органах желудочно-кишечного тракта [8].

После введения аргинина повышались функциональные характеристики Т-клеток, увеличивалась продукция антител, быстрее нормализовались клинические показатели. Между тем, благоприятные эффекты аргинина у тяжело больных пациентов с системным воспалением, сеп-

сисом, мультиорганной недостаточностью все же не так очевидны [3]. Вероятно, это следствие достаточно многообразного метаболизма аргинина и эффектов повышенной продукции NO in vivo [9]. Более того, NO является одновременно оксидантом и ингибитором ферментов, которые содержат железо-серные центры. Железо-серные кластеры в подобных белках содержат боковые остатки цистеина, а каждый из атомов Fe связан с четырьмя атомами серы. Ингибирование подобных белков нарушает процессы тканевого дыхания. NO и пероксинитрит окисляют биомолекулы (в том числе белки, аминокислоты, липиды и ДНК), что ведет к нарушению функции клеток и их гибели. Таким образом, большие количества NO, продуцируемые iNOS могут оказывать неблагоприятные эффекты на клетки млекопитающих и опосредовать патогенез многих заболеваний, включая аутоиммунное поражение панкреатических β -клеток при сахарном диабете 1 типа, артрите, гломерулонефрите, воспалительных заболеваниях кишечника, неврологических расстройствах [2]. При этих состояниях добавки аргинина могут быть как «топливо в костер», ухудшая клинический исход [9].

Таким образом, имеющиеся в литературе данные позволяют утверждать, что аргинин – условно незаменимая аминокислота при катаболических состояниях и потенциально благоприятные эффекты которой включают: 1) стимуляцию иммунитета посредством воздействия на лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки; 2) улучшение азотистого баланса; 3) модуляцию гормонального фона; 4) повышение кровотока на уровне микрососудистого русла. Одновременно, несмотря на рекомендации использовать аргинин в качестве иммуномодулятора, и имеющиеся в литературе данные о положительных результатах, полученных при назначении аргинина, конкретные механизмы участия этой аминокислоты в метаболизме иммунокомпетентных клеток и иммунном ответе в целом, безопасные дозы, конкретные показания и противопоказания пока не выяснены.

Литература

1. Levy, J. Protective nutrients. / J. Levy, A. Turkish // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 18. – №6. – P. 717-722.
2. Flynn, N. E. The metabolic basis of arginine nutrition and pharmacotherapy. / N. E. Flynn [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2002. – Vol. 56. – №9. – P. 427-438.
3. Suchner, U. Immune-modulatory actions of arginine in the critically ill. / U. Suchner, D. K. Heyland, K. Peter // *Br J Nutr.* – 2002. – Vol. 87. – P. 1256-1261.
4. Fufa, H. Nutritional and immunological status and their associations among HIV-infected adults in Addis Ababa, Ethiopia / H. Fufa [et al.] // *Food Nutr. Bull.* – 2009. – V.30, N3. – P.227-232.
5. Tripmacher, R. Human CD4(+) T cells maintain specific functions even under conditions of extremely restricted ATP production / R. Tripmacher, T. Gaber, R. Dziurla // *Eur. J. Immunol.* – 2008. – V38, N6. – P.1631-1642.
6. Potier, M. Protein, amino acids and the control of food intake / M. Potier, N. Darcel, D. Tom // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* – 2009. – V.12, N1. – P.54-58.
7. Soeters, P.B. Amino Acid Adequacy in Pathophysiological States / P.B. Soeters, M.C.G. van de Poll, W.G. van Gemert J. // *Nutr.* – 2004. – V.134. – P.1575S-1582S.
8. Coman, D. New indications and controversies in arginine therapy. / D. Coman, J. Yapfite-Lee, A. Boneh // *Clin Nutr.* – 2008. – Vol. 27. – № 4. – P. 489-496.
9. Sidney, M. Arginine Metabolism: Boundaries of Our Knowledge / M. Sidney, S. M. Morris // *J. Nutr.* – 2007. – Vol. 137, № 6. – P. 1602-1609.
10. Bansal, V. Arginine availability, arginase, and the immune response. / V. Bansal, J.B. Ochoa // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* – 2003. – Vol. 6. – P.223–228.
11. Newsholme, P. New insights into amino acid metabolism, beta-cell function and diabetes. / P. Newsholme // *Clin Sci (Lond).* – 2005. – Vol. 108. – № 3. – P. 185-194.
12. Lucotti, P. Oral L-arginine supplementation improves endothelial function and ameliorates insulin sensitivity and inflammation in cardiopathic nondiabetic patients after an aortocoronary bypass / P. Lucotti // *Metabolism.* – 2009. – V.58, N9. – P.1270-1276.
13. Calder, P.C. Immunonutrition in surgical and critically ill patients. / P.C. Calder // *Br J Nutr.* – 2007. – Vol. 98. – P. 133-139.
14. Dorshkind, K. The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone

- and hormone receptor deficiency. / K. Dorshkind, N. D. Horseman // *Endocr Rev.* – 2000. – Vol. 21. – № 3. – P. 292–312.
15. Deryagina, V.P. Production of nitrogen oxide derivatives under the Influence of no-synthase inhibitors and natural Compounds in mice with transplanted tumors / V.P. Deryagina, N.I. Ryzhova, N.A. Golubkina // *Exp Oncol.* – 2012. – Vol. 34. – P. 29–33.
 16. Chatterjee, S. Arginine metabolic pathways determine its therapeutic benefit in experimental heatstroke: role of Th1/Th2 cytokine balance. / S. Chatterjee // *Nitric Oxide.* – 2006. – Vol. 15. – P. 408–416.
 17. Mylonas, K.J. Alternatively activated macrophages elicited by helminth infection can be reprogrammed to enable microbial killing. / K.J. Mylonas // *J Immunol.* – 2009. – Vol. 182. – № 5. – P. 3084–3094.
 18. Budec, M. Blockade of nitric oxide synthesis modulates rat immunoglobulin A. / M. Budec, D. Marković, D. Djikić [et al.] // *Neuroimmunomodulation.* – 2009. – Vol. 16. – № 3. – P. 155–161.
 19. Morris, S. M. Jr. Arginine: beyond protein. // S. M. Morris Jr // *Am J Clin Nutr.* – 2006. – Vol. 83. – P. 508–512.
 20. Holan, V. Production of nitric oxide during graft rejection is regulated by the Th1/Th2 balance, the arginase activity, and L-arginine metabolism. / V. Holan, J. Pindjácová, M. Krulová [et al.] // *Transplantation.* – 2006. – Vol. 81. – P. 1708–1715.
 21. Morris, S. M. Jr. Enzymes of arginine metabolism. // S. M. Morris Jr // *J Nutr.* – 2004. – Vol. 134. – Suppl. 10. – P. 2743–2747.
 22. Barksdale, A. R. Regulation of arginase expression by T-helper II cytokines and isoproterenol. / A. R. Barksdale, A. C. Bernard, M. E. Maley [et al.] // *Surgery.* – 2004. – Vol. 135. – P. 527–535.
 23. Alternatively activated dendritic cells regulate CD4+ T-cell polarization in vitro and in vivo / P. C. Cook, L. H. Jones, S. J. Jenkins [et al.] // *PNAS.* – 2012. – Vol. 109. – P. 9977–9982.
 24. Chiarla, C. Plasma arginine correlations in trauma and sepsis. / C. Chiarla, I. Giovannini, J. H. Siegel // *Amino Acids.* – 2006. – Vol. 30. – P. 81–86.
 25. Bronte, V. L-Arginine metabolism in myeloid cells controls T-lymphocyte functions. / V. Bronte, P. Serafini, A. Mazzoni [et al.] // *Trends Immunol.* – 2003. – Vol. 24. – P. 302–306.
 26. Ochoa, J. B. Effects of L-arginine on the proliferation of T lymphocyte subpopulations. / J. B. Ochoa, J. Strange, P. Kearney [et al.] // *J Parenter Enteral Nutr.* – 2001. – Vol. 25. – P. 23–29.
 27. Makarenkova, V.P. CD11b+/Gr-1+ myeloid suppressor cells cause T cell dysfunction after traumatic stress. / V.P. Makarenkova, V. Bansal, B. M. Matta [et al.] // *J Immunol.* – 2006. – Vol. 176. – P. 2085–2094.
 28. Rodriguez, P. C. L-Arginine consumption by macrophages modulates the expression of CD3 zeta chain in T lymphocytes. / P. C. Rodriguez, A. H. Zea, J. DeSalvo [et al.] // *J Immunol.* – 2003. – Vol. 171. – P. 1232–1239.
 29. Munder, M. Suppression of T-cell functions by human granulocyte arginase. / M. Munder, H. Schneider, C. Luckner [et al.] // *Blood.* – 2006. – Vol. 108. – P. 1627–1634.
 30. Serafini, P. Myeloid suppressor cells in cancer: recruitment, phenotype, properties, and mechanisms of immune suppression. / P. Serafini, I. Borrello, V. Bronte // *Semin Cancer Biol.* – 2006. – Vol. 16. – P. 53–65.
 31. Taheri, F. L-Arginine regulates the expression of the T-cell receptor zeta chain (CD3zeta) in Jurkat cells. / F. Taheri, J. B. Ochoa, Z. Faghiri [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2001. – Vol. 7. – P. 958–965.
 32. Yeramian, A. Arginine transport via cationic amino acid transporter 2 plays a critical regulatory role in classical or alternative activation of macrophages. / A. Yeramian, L. Martin, N. Serrat [et al.] // *J Immunol.* – 2006. – Vol. 176. – P. 5918–5924.
 33. Hammermann, R. Nuclear factor-kappaB mediates simultaneous induction of inducible nitric-oxide synthase and up-regulation of the cationic amino acid transporter CAT-2B in rat alveolar macrophages. / R. Hammermann, M. Dreissig, J. Mössner [et al.] // *Mol Pharmacol.* – 2000. – Vol. 58. – P. 1294–1302.
 34. Bronte, V. IL-4-induced arginase 1 suppresses alloreactive T cells in tumor-bearing mice. / V. Bronte, P. Serafini, C. De Santo [et al.] // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 170. – P. 270–278.
 35. Bronte, V. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. / V. Bronte, P. Zanoello // *Nature Rev Immunol.* – 2005. – Vol. 5. – P. 641–654.
 36. Gordon, S. Alternative activation of macrophages. / S. Gordon // *Nature Rev Immunol.* – 2003. – Vol. 3. – P. 23–35.
 37. Shukla, J. L-Arginine reverses radiation-induced immune dysfunction: the need for optimum treatment window. / J. Shukla, S. Chatterjee, V. S. Thakur [et al.] // *Radiat Res.* – 2009. – Vol. 171. – № 2. – P. 180–187.
 38. Kaneko, S. Ornithine transport via cationic amino acid transporter-1 is involved in ornithine cytotoxicity in retinal pigment epithelial cells. / S. Kaneko, A. Ando, E. Okuda-Ashitaka [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2007. – Vol. 48. – P. 464–471.
 39. El-Gayar, S. Translational control of inducible nitric oxide synthase by IL-13 and arginine availability in inflammatory macrophages. / S. El-Gayar, H. Hüring-Nahler, J. Pfeilschifter [et al.] //

- J. Immunol. – 2003. – Vol. 171. – P. 4561–4568.
40. Lee, J. Translational control of inducible nitric oxide synthase expression by arginine can explain the arginine paradox. / J. Lee, H. Ryu, R.J. Ferrante [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2003. – Vol. 100. – P. 4843–4848.
 41. Brito, C. Peroxynitrite inhibits T lymphocyte activation and proliferation by promoting impairment of tyrosine phosphorylation and peroxynitrite-driven apoptotic death. / C. Brito, M. Naviliat, A.C. Tiscornia [et al.] // *J. Immunol.* – 1999. – Vol. 162. – P. 3356–3366.
 42. Kropf, P. Arginase activity mediates reversible T cell hyporesponsiveness in human pregnancy / P. Kropf, D. Baud, S.E. Marshall [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2007. – V.37. – P.935–945.
 43. Quirino, I. E. The impact of arginine on bacterial translocation in an intestinal obstruction model in rats. / I. E. Quirino, M.I. Correia, V.N. Cardoso // *Clin Nutr.* – 2007. – Vol. 26. - № 3. – P. 335-340.
 44. Bansal, V. Citrulline can preserve proliferation and prevent the loss of CD3 zeta chain under conditions of low arginine. / V. Bansal, P. Rodriguez, G. Wu [et al.] // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* – 2004. – Vol. 28. – P. 423–430.
 45. Abumrad, N. Arginine therapy for acute myocardial infarction. / N. Abumrad, A. Barbul // *JAMA*. – 2006. - Vol. 295. - № 18. – P. 2138-2139.
 46. Chaturvedi, R. L-arginine availability regulates inducible nitric oxide synthase-dependent host defense against *Helicobacter pylori* / R. Chaturvedi, M. Asim, N.D. Lewis [et al.] // *Infect Immun.* – 2007. – V.75. – P.4305–4315.
 47. Konashi, S. Effects of dietary essential amino acid deficiencies on immunological variables in broiler chickens. / S. Konashi, K. Takahashi, Y. Akiba // *Br J Nutr.* – 2000. – Vol. 83. - № 4. – P. 449-456.
 48. Rodriguez, P. C., Quiceno, D.G., Ochoa, A.C. L-arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progression / P. C. Rodriguez, D.G. Quiceno, A.C. Ochoa // *Blood*. – 2007. – V.109. – P.1568–1573.
 49. Cynober, L. Pharmacokinetics of arginine and related amino acids. / L. Cynober // *J Nutr.* – 2007. – Vol. 137. – P. 258-261.
 50. Шейбак, В.М. Влияние композиции «Тритарг» на концентрацию свободных аминокислот в лимфоцитах и сыворотке крови крыс // В.М. Шейбак, А.Ю. Павлюковец, М.В. Горещкая, Е.М. Дорошенко, З.И. Куваева // *Весті Національної академії наук Білорусі. Серія медичних наук*. – 2012. – № 1. – С. 85-89.

Поступила 20.02.2013 г.

Принята в печать 04.03.2013 г.

Сведения об авторах:

Шейбак В.М. - д.м.н., профессор кафедры биологической химии УО «ГрГМУ»,
Павлюковец А.Ю. – ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии
им. С.И. Гельберга УО «ГрГМУ».

© ЯНКОВСКАЯ Н.Н., 2013

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ БЕЗ ПОРАЖЕНИЯ И С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ В И С

ЯНКОВСКАЯ Н.Н.

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

Резюме. Целью работы было оценить клиническое значение липидного профиля крови у пациентов с псориазом без поражения и с поражением печени вирусами гепатитов В и С для повышения эффективности терапии.

Методы исследования: клинические, биохимические, иммунологические, молекулярно-генетические, статистические.

Полученные результаты и их научная новизна: У пациентов с псориазом достоверно ($p < 0,01$) увеличен уровень общего холестерина и триацилглицеринов. У пациентов с хроническим гепатитом С липидный профиль характеризуется достоверным ($p \leq 0,05$) снижением содержания ФЛ ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, достоверным ($p \leq 0,05$) повышением общего холестерина, ХС ЛПОНП. Комбинированная терапия пегилированным интерфероном+рибавирин способствует достоверному ($p \leq 0,05$) повышению сывороточных триглицеридов, холестерина, соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП. Эссенциальные фосфолипиды способствуют достоверному ($p \leq 0,05$) росту индексов Лец ЛПВП/ХС ЛПВП и Лец ЛПВП/ОХС и снижению индексов атерогенности (ОХС-ХС ЛПВП/ХС ЛПВП, ОХС/ХС ЛПВП) у пациентов с хроническим гепатитом С.

Использование результатов: могут использоваться в разработке методов лечения пациентов с псориазом и хроническими гепатитами. Область применения: дерматовенерология, инфектология.

Ключевые слова: липидный профиль, псориаз, гепатиты В и С.

Abstract. The aim of this work is to evaluate the clinical significance of blood lipid profile in psoriatic patients with and without liver lesion produced by B and C hepatitis viruses for the enhancement of therapy efficiency.

The research methods such as clinical, biochemical, immunological, molecular, genetic and statistical were used.

As a result of the study it has been proved that the psoriatic patients have reliably ($p < 0,01$) increased level of total cholesterol and triacylglycerol. Lipid profile of patients with chronic hepatitis C is characterized by reliable ($p \leq 0,05$) decline in LDL-C, HDL-C, HDL-PL content, significant ($p \leq 0,05$) increase of total cholesterol and VLDL-C. Combined therapy with interferon and ribavirin contributes to the reliable ($p \leq 0,05$) rise of serum triglycerides and cholesterol levels as well as ratio of LDL-C to HDL-C. Essential phospholipids promote reliable ($p \leq 0,05$) rise of PL-HDL/HDL-C and PL-HDL/TC indices as well as the drop of atherogeneity indices (TC - HDL-C/ HDL-C and TC/HDL-C) in patients with chronic hepatitis C.

The results obtained may be used in the development of new methods of treatment of patients with psoriasis and concomitant chronic hepatitis. The fields of their application are dermatovenereology, infectology.

Keywords: lipid profile, psoriasis, B and C hepatitis.

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск,
пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра дерматовенерологии. Моб.тел.: +375 (33)
324-54-72 – Янковская Наталья Николаевна.

Известно, что при псориазе отмечаются изменения липидного обмена: гипертриглицеридемия, гиперлипопротеинемия. Причины нарушения липидного обмена при псориазе недостаточно ясны. Одной из важных причин является изменение структуры генов, ответственных за синтез ферментов, участвующих в метаболизме липидов. Связь между уровнем холестерина (ХС) и распространенностью процесса подтверждает мнение о зависимости между уровнем ХС в сыворотке крови и накоплением его в коже [1-5].

Хроническое поражение печени, связанное с вирусами гепатитов В и С, может быть одной из возможных причин нарушений в липидтранспортной системе (ЛТС), играющих существенную роль в процессах синтеза и экспорта в кровяное русло отдельных компонентов ЛТС, таких как холестерин и липопротеины (ЛПВП, ЛПОНП и др.). Рядом исследователей показано, что вирус гепатита может изменять внутрипеченочный метаболизм липидов, влияя на синтез липидов, окислительный стресс, перекисное окисление липидов, инсулинорезистентность, сборку и секрецию ЛПОНП [6-14].

Методы

Всего под наблюдением находилось 126 пациентов. Вульгарным распространенным псориазом различной степени тяжести страдали 76 пациентов (55 пациентов без вирусных поражений печени, 13 – хронический гепатит С, 8 – хронический гепатит В). Только вирусными поражениями печени страдали 50 человек: 31 пациент с хроническим гепатитом С, 19 – с хроническим гепатитом В. Контрольную группу составили 124 практически здоровых людей.

Цель исследования – оценить клиническое значение липидного профиля крови у пациентов с псориазом без поражения и с поражением печени вирусами гепатитов В и С для повышения эффективности терапии.

В задачи исследования входило:

1. Сравнительное изучение изменений липидтранспортной системы у пациентов с различными клиническими формами псориаза и у здоровых людей.
2. Изучение липидного профиля у пациентов с хроническим гепатитом С.
3. Оценка изменений в липидтранспортной системе у пациентов с хроническим гепатитом С при применении комбинированной терапии: рекомбинантный интерферон + рибавирин.
4. Изучение липидного профиля крови у пациентов с хроническим гепатитом С в процессе применения эссенциальных фосфолипидов.
5. Изучение липидного профиля крови у пациентов с хроническим гепатитом В.
6. Сравнительное изучение липидного профиля крови у пациентов с псориазом и хроническим поражением печени, обусловленным вирусом гепатита С.
7. Оценка изменений в липидтранспортной системе у пациентов с псориазом и хроническим поражением печени, обусловленным вирусом гепатита В.

Результаты и обсуждение

1. Липидный профиль у пациентов с псориазом

В общей группе пациентов с псориазом статистически значимо ($p < 0,01$) был увеличен уровень ОХС – его среднее значение составляло $5,18 \pm 1,26$ ммоль/л; у здоровых лиц – $4,46 \pm 0,71$ ммоль/л. Установленное повышение было связано с накоплением холестерина в атерогенных классах липопротеинов, что подтверждалось достоверным ($p < 0,001$) увеличением уровня ХС ЛПНП (у пациентов с псориазом – $3,08 \pm 1,15$ ммоль/л, у здоровых лиц – $2,40 \pm 0,62$ ммоль/л). На фоне атерогенного сдвига отмечалось достоверное ($p < 0,001$) снижение уровня холестерина антиатерогенных ЛПВП (среднее значение у пациентов с псориазом – $1,25 \pm 0,49$ ммоль/л, у здоровых лиц – $1,54 \pm 0,36$ ммоль/л). В результате такого перераспределения холестерина между основными классами

липопротеинов произошло достоверное ($p < 0,001$) возрастание величины индекса атерогенности.

У пациентов с псориазом нами было обнаружено достоверное ($p < 0,001$) увеличение в крови концентрации ТГ, что позволяет говорить о наличии смешанной формы гиперлипидемии у пациентов с псориазом. Были обнаружены изменения состава основных классов липопротеинов – в ЛПВП, ЛПОНП и ЛПНП отмечалось достоверное ($p < 0,001$) увеличение содержания белка, его среднее значение и стандартное отклонение в ЛПВП у пациентов с псориазом были равны $2,65 \pm 1,07$ г/л; у здоровых лиц – $1,79 \pm 0,79$ г/л. Среднее значение белка и стандартное отклонение в апо-В-содержащих липопротеинах у пациентов с псориазом было равно $2,24 \pm 0,54$ г/л; у здоровых лиц – $1,61 \pm 0,56$ г/л. В ЛПВП пациентов с псориазом на фоне увеличенного содержания белка отмечалось достоверное ($p < 0,05$) уменьшение содержания липидов, их среднее значение и стандартное отклонение было равно $1,07 \pm 0,30$ г/л; у здоровых лиц – $1,20 \pm 0,25$ г/л, в результате величина соотношения липиды/белок в этом классе липопротеинов у пациентов с псориазом не отличалась от таковой у здоровых лиц. В апо-В-содержащих липопротеинах у пациентов с псориазом и здоровых лиц не было достоверных отличий по содержанию липидов, что привело на фоне повышенного содержания белков в этих липопротеинах к достоверному ($p < 0,01$) снижению величины соотношения липиды/белок.

Следует подчеркнуть, что у здоровых лиц нами была обнаружена положительная корреляционная связь между уровнем ОХС и ХС во всех классах липопротеинов (коэффициент корреляции от 0,310 до 0,861), а у пациентов с псориазом такая положительная корреляция была только между уровнем ОХС и уровнем ХС в атерогенных классах липопротеинов (от 0,390 до 0,858), т.е. повышение уровня ХС в апо-В-содержащих липопротеинах не сопровождается повышением уровня ХС ЛПВП. Можно предположить, что досто-

верное снижение содержания липидов в ЛПВП пациентов с псориазом может быть связано с имеющимся снижением уровня ХС ЛПВП, тем более что у здоровых лиц была обнаружена сильная корреляционная связь ($r = 0,696$) между содержанием липидов в ЛПВП и уровнем ХС ЛПВП. В то же время у пациентов с псориазом нами не было установлено корреляции между уровнем ХС ЛПВП и содержанием в них липидов, что указывает на факт снижения содержания в ЛПВП не только ХС, но и фосфолипидов.

У пациентов с псориазом нами было установлено наличие отрицательной корреляционной связи ($r = -0,387$) между величиной индекса атерогенности и содержанием белка в ЛПВП, что позволяет предположить, что увеличение уровня белка в ЛПВП у пациентов с псориазом носит адаптационный характер в условиях повышения уровня холестерина в атерогенных классах липопротеинов. У пациентов с псориазом нами не было установлено статистически значимых отличий по содержанию ЭХС, СХС и активности ЛХАТ по сравнению со здоровыми лицами. У пациентов с псориазом нами также обнаружена сильная положительная корреляционная связь между уровнем ОХС и ЭХС ($r = 0,986$), между уровнем ХС ЛПНП и ЭХС ($r = 0,956$), кроме того, сильная корреляционная связь была между ОХС и СХС ($r = 0,785$) и между уровнем ХС ЛПНП и СХС ($r = 0,812$). Положительная корреляционная связь нами установлена между уровнем ОХС и активностью ЛХАТ ($r = 0,858$), между активностью ЛХАТ и уровнем ХС ЛПНП ($r = 0,962$) и отрицательная корреляционная связь – между уровнем липидов ЛПНП+ЛПОНП и активностью ЛХАТ ($r = -0,932$) у пациентов с псориазом. На основании Европейской классификации уровня холестерина в крови была изучена частота встречаемости разных степеней гиперхолестеринемии у пациентов с псориазом. Гипохолестеринемия (ОХС меньше 3,64 ммоль/л) встречалась у 11% пациентов с псориазом. Нормохолестеринемия (3,64–5,2 ммоль/л) была у 38% пациентов,

легкая степень гиперхолестеринемии (5,21-6,51 ммоль/л) – у 34%, умеренная (6,51-7,30 ммоль/л) – у 13% пациентов и высокая степень (более 7,30 ммоль/л) – у 4% пациентов. У трети пациентов с псориазом (31%) была обнаружена гипоальфахолестеринемия (ХС ЛПВП менее 1,0 ммоль/л), нормоальфахолестеринемия (1,0-1,9 ммоль/л) была у 57% пациентов и гиперальфахолестеринемия (более 1,9 ммоль/л) – у 12% пациентов. Гипотриглицеридемия (ТГ менее 0,5 ммоль/л) редко встречалась у пациентов с псориазом (2%), нормотриглицеридемия (0,51-1,80 ммоль/л) была у 53% пациентов, легкая степень гипертриглицеридемии (1,81-2,25 ммоль/л) – у 15% и у 30% пациентов отмечалась умеренная степень гипертриглицеридемии (2,26-5,6 ммоль/л). Гипобетахолестеринемия (ХС ЛПНП менее 1,9 ммоль/л) была у 14% пациентов, нормобетахолестеринемия (1,91-2,6 ммоль/л) – у 30%, легкая степень гипербетахолестеринемии (2,61-3,4 ммоль/л) – у 18% пациентов, умеренная (3,41-5,05 ммоль/л) – у 30% и высокая степень гипербетахолестеринемии (более 5,05 ммоль/л) была обнаружена только у 8% пациентов с псориазом. Нами были установлены существенные различия в зависимости от стадии и формы заболевания. Так, у пациентов с распространенным крупнобляшечным псориазом в стационарной стадии нарушения липидного обмена выявлены в 85,71% случаев, у пациентов с распространенным крупнобляшечным псориазом в прогрессирующей стадии – в 85,29% случаев, а у пациентов с наиболее тяжелым течением – эритродермической формой – такие нарушения обнаружены в 57,14% случаев. Нормальный уровень общего ХС в группе с эритродермической формой псориаза встречается в 42,85% случаев, в то время как у пациентов с распространенным мелкобляшечным псориазом в прогрессирующей стадии – в 71,42% случаев. В то же время, нормальный уровень ХС ЛПНП выявлен у пациентов с эритродермическим псориазом в 42,85% случаев; в противоположность этому, только 28,57% пациентов с распространенным крупнобляшечным псориа-

зом в стационарной стадии болезни имели нормальный уровень ХС ЛПНП и 32,35% – среди пациентов с распространенным крупнобляшечным псориазом в прогрессирующей стадии.

Величина ХС ЛПНП отражает прямой транспорт холестерина, а об эффективности обратного транспорта свидетельствует содержание ХС ЛПВП. Здесь ситуация противоположная описанной выше. Гипо- α -липопротеинемия у пациентов с эритродермической формой псориаза встречается чаще (28,57%) по сравнению с другими формами псориаза. Это обстоятельство можно трактовать двояко: с одной стороны, речь может идти о большей частоте поражения органа, ответственного за синтез ЛПВП (печень); с другой – усиление прямого транспорта холестерина ведет к компенсаторному повышению его обратного транспорта. Следует обратить внимание на то, что при эритродермической форме показатели липидного обмена более «благополучны», хотя индекс атерогенности (ИА) в этой группе пациентов выше, чем в других ($3,8 \pm 0,75$) ($p > 0,05$). Анализ средних величин также подтверждает предположение, что чем тяжелее заболевание, тем менее выражены липидные нарушения.

2. Клиническое значение липидтранспортной системы у пациентов с хроническими гепатитами В и С

В результате проведенных исследований было установлено, что у пациентов с хроническим гепатитом С нарушение липидного обмена характеризуется снижением содержания ФЛ ЛПВП, а также повышением ОХС. Имеют место нарушения в транспортной системе холестерина: снижается уровень ХС ЛПНП и ХС ЛПВП, повышается показатель ХС ЛПОНП. В наших исследованиях средний уровень ХС ЛПВП у пациентов с хроническим гепатитом С не превышал 0,71 мм/л, что можно рассматривать как показатель высокого риска ИБС. Подобное обстоятельство усугубляется и тем, что у пациентов с хроническим гепатитом С достоверно

выше ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми людьми уровень ХС ЛПНП (табл. 1). С учетом полученных результатов нас заинтересовал вопрос влияния комбинированной терапии (интерферон+рибавирин) на показатели ЛТС у пациентов с хроническим гепатитом С. Из представленных в таблице 2 данных видно, что у пациентов, получавших указанную терапию, имело место статистически достоверное повышение сывороточных ТГ, ХС. Кроме того, об общем росте индекса риска сердечной патологии говорит повышение соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП. В качестве объяс-

нений этому факту можно предположить, что у данной категории пациентов происходит ингибирование эндотелиального липолиза через угнетение ИФН-а активности липопротеинлипазы, стимуляция ИФН-а синтеза ТГ в печени и снижение синтеза гепатоцитами ApoA1. В связи с этим противопоказания к лечению ИФН-а должны определяться с учетом известных побочных эффектов и риска развития описанных нежелательных явлений.

Для лечения пациентов с печеночной патологией разного генеза в последнее время в клинической практике применя-

Таблица 1

Состояние ЛТС у пациентов с хроническим гепатитом С

Показатели, коэффициенты и индексы	Пациенты с гепатитом С (n=31)	Здоровые (n=124)
ОХС, мм/л	5,62±0,19	4,46±0,71*
ХС ЛПВП, мм/л	0,71±0,05	1,54±0,36*
ФЛ ЛПВП, мм/л	1,47±0,07	1,86±0,29*
Лец ЛПВП, мм/л	0,69±0,04	0,57±0,16
ХС ЛПОНП, мм/л	0,69±0,07	0,51±0,09*
ХС ЛПНП, мм/л	1,49±0,21	2,40±0,62*
ОТГ, мм/л	1,54±0,13	1,12±0,39
Лец ЛПВП / ХС ЛПВП, у.е.	1,30±0,06	0,37±0,14*
Лец ЛПВП / ОХС, у.е.	0,12±0,03	0,13±0,07
ХСЛПВП / ФЛ ЛПВП, у.е.	0,36±0,04	0,83±0,15*

Примечание: * – различие достоверно ($p \leq 0,05$).

Таблица 2

Состояние ЛТС у пациентов с хроническим гепатитом С при комбинированной терапии (n=11)

Показатель	Исходно	3 мес.	6 мес.	12 мес.
ОХС, мм/л	4,21±0,23	5,27±0,19	5,33±0,19	5,48±0,19*
ХС ЛПВП, мм/л	0,91±0,03	0,85±0,07	0,93±0,02	0,67±0,04*
ФЛ ЛПВП, мм/л	1,33±0,08	1,58±0,11	1,75±0,09*	1,71±0,08*
Лец ЛПВП, мм/л	0,75±0,06	1,02±0,07*	1,22±0,08*	1,19±0,06*
ХС ЛПОНП, мм/л	0,77±0,08	0,82±0,11	0,84±0,04	0,75±0,06
ХС ЛПНП, мм/л	1,51±0,26	1,83±0,30	1,79±0,21	1,79±0,24
ОТГ, мм/л	1,68±0,16	1,78±0,25	1,82±0,24	2,13±0,17*

Примечание: * – различие достоверно при сравнении с исходными показателями ($p \leq 0,05$).

ются лекарственные препараты на основе полиненасыщенного фосфатидилхолина (ПФХ). Как видно из представленных в таблице 3 данных, проведенная терапия эссенциале-форте существенно влияла на содержание в крови пациентов с хроническим гепатитом С ХС ЛПВП, ФЛ ЛПВП, Лец ЛПВП, ХС ЛПНП.

КДР через два месяца применения у пациентов с хроническим гепатитом С.

Через 2 месяца после приема эссенциале-форте у пациентов регистрировалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение содержания ХС (от 23,7% до 37,6%) и лецитина (от 31,2 до 64,2%) во фракции ЛПВП. В конце курса терапии наблюдалось достоверное

Таблица 3

**Состояние ЛТС у пациентов с хроническим гепатитом С (n=12)
в процессе применения Эссенциале-форте**

Показатель	Исходно (M±m)	Через 2 мес. (M±m)
ОХС, мМ/л	5,48±0,19	5,28±0,20
ХС ЛПВП, мМ/л	0,67±0,04	0,83±0,05*
ФЛ ЛПВП, мМ/л	1,24±0,09	1,71±0,10*
Лец ЛПВП, мМ/л	0,69±0,12	1,14±0,08*
ХС ЛПОНП, мМ/л	0,92±0,11	0,91±0,07
ХС ЛПНП, мМ/л	1,39±0,37	2,90±0,21*
ОТГ, мМ/л	1,98±0,11	1,92±0,24

Примечание: * – различие достоверно при сравнении с исходными показателями ($p \leq 0,05$).

Через 2 месяца после приема эссенциале-форте у пациентов регистрировалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение содержания ХС (от 23,7% до 37,6%) и лецитина (от 31,2 до 64,2%) во фракции ЛПВП. В конце курса терапии наблюдалось достоверное увеличение количества ФЛ в ЛПВП примерно на 1/3 от исходного значения. Под влиянием эссенциале-форте отмечено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение уровня АлАТ с параллельным достоверным ($p < 0,05$) возрастанием КДР, индексов Лец ЛПВП/ХС ЛПВП и Лец ЛПВП/ОХС. Все три индекса атерогенности у пациентов, принимавших эссенциале-форте, после окончания курса терапии были достоверно ($p < 0,05$) ниже исходных значений на 32% и более. Благоприятным результатом применения эссенциале-форте следует также считать и улучшение экскреторной и холестеринсинтетической функции печени, что нашло отражение в повышении расчетного значения индекса ЩФ/ОХС х

увеличение количества ФЛ в ЛПВП примерно на 1/3 от исходного значения. Под влиянием Эссенциале-форте отмечено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение уровня АлАТ с параллельным достоверным ($p < 0,05$) возрастанием КДР, индексов Лец ЛПВП/ХС ЛПВП и Лец ЛПВП/ОХС. Все три индекса атерогенности у пациентов, принимавших эссенциале-форте, после окончания курса терапии были достоверно ($p < 0,05$) ниже исходных значений на 32% и более. Благоприятным результатом применения Эссенциале-форте следует также считать и улучшение экскреторной и холестеринсинтетической функции печени, что нашло отражение в повышении расчетного значения индекса ЩФ/ОХС х КДР через два месяца применения у пациентов с хроническим гепатитом С.

Нами проведен анализ липидного профиля в соотношении с функциональными пробами печени у 19 пациентов с хроническим гепатитом В. В группе паци-

ентов с хроническим гепатитом В уровень ОХС был достоверно выше ($p<0,05$), а уровень ХС ЛПВП и ФЛ ЛПВП статистически значимо ниже ($p<0,05$), чем у здоровых лиц. Выраженное снижение содержания ХС ЛПВП и ФЛ ЛПВП у пациентов с хроническим гепатитом В может быть связано как с усиленным их расходом в реакциях перексидного окисления, так и с усиленным их гидролизом фосфолипазами. Кроме того, имело место статистически значимое ($p<0,05$) снижение уровня ХС ЛПНП, повышение ($p<0,05$) уровня ОТГ и увеличение ($p<0,01$) показателя ЛецЛПВП/ХС ЛПВП.

На фоне установленных нарушений у пациентов с хроническим гепатитом В, обращает на себя внимание факт существенного изменения индекса соотношения степени нарушения экскреторной и холестеринсинтетической функции гепатоцитов с учетом выраженности синдрома цитолиза (ЩФ/ОХС х КДР) и индекса соотношения степени выраженности синдрома холестаза и цитолиза (ГГТП/КДР).

3. Особенности липидного профиля крови у пациентов с псориазом и хроническим гепатитом В и С

У пациентов с псориазом и хроническим гепатитом С наблюдается достовер-

ное ($p<0,05$) снижение уровня ХС ЛПВП и ФЛ ЛПВП по сравнению со здоровыми людьми, причем уровень ФЛ ЛПВП достоверно ниже ($p<0,05$) и по сравнению с пациентами с псориазом (табл. 4).

Низкий уровень ФЛ ЛПВП у пациентов с псориазом и хроническим гепатитом С указывает на необходимость применения в лечении таких пациентов эссенциальных фосфолипидов. Не менее значимым является достоверно ($p<0,05$) повышенный уровень ХС ЛПОНП у пациентов с псориазом и гепатитом С по сравнению со здоровыми людьми. Индексы атерогенности ИА1 и ИА2 были достоверно выше ($p<0,01$) у пациентов с хроническим гепатитом С и у пациентов с псориазом и хроническим гепатитом С по сравнению с пациентами с псориазом.

При оценки индексов соотношения степени повреждения желчных канальцев и гепатоцитов с учетом выраженности синдрома цитолиза (ЩФ/билирубин х КДР), соотношения степени нарушения экскреторной и холестеринсинтетической функции гепатоцитов с учетом выраженности синдрома цитолиза (ЩФ/ОХС х КДР) и соотношения степени выраженности синдрома холестаза и цитолиза (ГГТП/КДР) установлено, что последний достоверно выше ($p<0,05$) у пациентов с псориазом и

Таблица 4
Состояние ЛТС у пациентов с псориазом и хроническим гепатитом С

Показатели, коэффициенты и индексы	Пациенты с псориазом и хроническим гепатитом С (n=13)	Пациенты с псориазом (n=55)
ОХС, мм/л	5,98±0,39	5,18±1,26
ХС ЛПВП, мм/л	0,78±0,08	1,25±0,49
ФЛ ЛПВП, мм/л	1,36±0,05	1,75±0,09*
Лецитин (Лец) ЛПВП, мм/л	0,39±0,06	0,51±0,08*
ХС ЛПОНП, мм/л	0,78±0,09	0,83±0,40
ХС ЛПНП, мм/л	2,53±0,87	3,08±1,15
ОТГ, мм/л	1,75±0,41	1,82±0,88
ЛецЛПВП/ХС ЛПВП, у.е.	0,51±0,12	0,41±0,17
ЛецЛПВП / ОХС, у.е.	0,07±0,01	0,09±0,02
ХСЛПВП/ФЛ ЛПВП, у.е.	0,57±0,09	0,71±0,17

Примечание: * – различие достоверно ($p\leq 0,05$).

хроническим гепатитом С по сравнению с пациентами с псориазом и сравним с пациентами с хроническим гепатитом С. При этом соотношения фракций ЛПВП к ФЛ ЛПВП достоверно ниже ($p < 0,05$) у пациентов с псориазом и хроническим гепатитом С по отношению к здоровым лицам и достоверно выше ($p < 0,05$) по отношению к пациентам с хроническим гепатитом С. Необходимо отметить, что у пациентов с псориазом и хроническим гепатитом С достоверно ($p < 0,05$) ниже соотношения фракций ЛецЛПВП / ХС ЛПВП по сравнению с пациентами с хроническим гепатитом С.

Таким образом, снижение у пациентов с псориазом и хроническим гепатитом С содержания в составе ЛПВП ХС, ФЛ и особенно лецитина – основного субстрата фермента лецитинхолестеринацилтрансфераза в процессе этерификации ХС для оптимизации его утилизации печенью – следует расценивать в качестве неблагоприятного фактора. Пониженное образование фосфолипидов, ослабленное окисление жирных кислот, увеличение поступления эндогенного жира в печень способствуют жировой инфильтрации печени.

Проведенное исследование показало, что у пациентов с псориазом и поражением печени, обусловленным вирусом гепатита В, достоверно ($p < 0,05$) ниже уровень ХС ЛПВП по сравнению со здоровыми лицами. При этом у данной группы пациентов наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение ФЛ ЛПВП по сравнению со здоровыми лицами. Кроме того, у пациентов с псориазом и поражением печени вирусом гепатита В уровень ФЛ ЛПВП был статистически значимо ($p < 0,05$) ниже по сравнению с пациентами с псориазом без вирусного поражения печени. Оценка индексов - соотношения степени повреждения желчных канальцев и гепатоцитов с учетом выраженности синдрома цитолиза (ЩФ/билирубин $\times$ КДР); соотношения степени нарушения экскреторной и холестеринсинтетической функции гепатоцитов с учетом выраженности синдрома цитолиза (ЩФ/ОХС $\times$ КДР); соотношения степени

выраженности синдрома холестаза и цитолиза (ГГТП/КДР) - показала, что последний достоверно выше ($p < 0,01$) у пациентов с псориазом и поражением печени вирусом гепатита В по сравнению с пациентами с псориазом без вирусного поражения печени и здоровыми лицами. При этом снижено соотношение фракций ЛецЛПВП/ХС ЛПВП у пациентов с псориазом и хроническим гепатитом В по отношению к пациентам с хроническим гепатитом В. Необходимо отметить, что у пациентов с псориазом как с поражением печени вирусом гепатита В, так и без данного поражения наблюдается достоверное ($p < 0,05$) повышение в крови ХС ЛПОНП. Анализ рассчитанных индексов атерогенности показал, что у пациентов с псориазом с поражением печени вирусом гепатита В достоверно выше ($p < 0,05$) индексы ИА1 и ИА2 по сравнению со здоровыми людьми.

Заключение

1. Установленные особенности ЛТС у пациентов с псориазом могут быть использованы в разработке патогенетической терапии при данном заболевании.

2. Основные показатели состояния ЛТС должны учитываться у пациентов с хроническим гепатитом С в процессе лечения интерферонами и рибавирином.

3. Эффективность применения эссенциальных фосфолипидов у пациентов с хроническим гепатитом С может быть оценена по соотношению фракций ЛецЛПВП/ХС ЛПВП.

4. При оценке эффективности терапии у пациентов с псориазом и хроническим гепатитом В или С можно использовать основные показатели ЛТС (ОХС, ХС ЛПВП, ФЛ ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, Лец ЛПВП, ОТГ).

Литература

1. Антонов, М.П. Метод определения количества и состава пребета и бета липопротеидов в сыворотке крови / М.П. Антонов, А.П. Тофило, К.И. Богданова // Лаб. дело. – 1986. – Д. 11344.
2. Губский, Ю. И. Влияние оливомицина на фер-

- менты микросомального окисления, митохондрий и белоксинтезирующий аппарат печени крыс при острой интоксикации тетрахлорметаном / Ю. И. Губский, П.Я. Смалько // *Вопр. мед. химии.* – 1983. – Т. 29, № 6. – С. 54–60.
3. Иванова, И. П. Нарушения обмена липидов у больных псориазом / И. П. Иванова. – Деп. во ВНИИМИ МЗ СССР, № 9550-85.
 4. Игошин, Ю.М. Активность некоторых липолитических ферментов в коже у больных псориазом в динамике / Ю.М. Игошин // *Материалы I науч-практ. конф. дерматовенерологов Кубани.* – Краснодар, 1972. – С.74–79.
 5. Карпов, Ю.А. Атеросклероз и факторы воспаления: нелипидные механизмы действия статинов / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин // *РМЖ.* – 2001. – Т.9, № 10. – С. 2074–75.
 6. Антиоксидантная активность липопротеидов высокой плотности *in vitro* / А.Н. Климов [и др.] // *Бюл. эксперим. биол. мед.* – 1992. – № 7. – С. 40–42.
 7. Антиоксидантный эффект липопротеидов высокой плотности при перекисном окислении липопротеидов низкой плотности / А.Н. Климов [и др.] // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* – 1987. – № 5. – С. 550–52.
 8. Защитное действие липопротеидов высокой плотности, их подфракций и лецитин-холестерин-ацилтрансферазы в перекисной модификации липопротеидов низкой плотности / А.Н. Климов [и др.] // *Биохимия.* – 1989. – Т. 54, №1. – С. 118–24.
 9. Коневалова, Н.Ю. Типичные профили липид-транспортной системы сыворотки крови при гиперлиппротеинемиях / Н.Ю. Коневалова, И.А. Ядройцева, Г. Н. Фомченко // *Вестн. ВГМУ* – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 19–22.
 10. Коневалова, Н.Ю. Гиперхолестеринемия как фактор риска атеросклероза. // *Вопр. клин. медицины : сб. науч. тр.* – Витебск, 1997. – С. 7–9.
 11. Овчарук, И.Н. Определение липидов амниотической жидкости / И.Н. Овчарук, П.И. Цапок // *Лаб. дело.* – 1981. – № 11. – С. 647–49.
 12. Творогова, М.Г. Активность липопротеидлипазы и лецитин-холестерин-ацилтрансферазы в условиях экспериментально измененного метаболизма липопротеидов / М.Г. Творогова, В.Н. Титов, Н.В. Перова // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* – 1985. – № 12. – С. 702–705.
 13. Торховская, Т.И. Липидпереносящие белки плазмы крови / Т. И. Торховская, Э.М. Халилов // *Вопр. мед. химии.* – 1988. – № 1. – С. 2–12.
 14. Ghosh, D.K. Induction of high-density lipoprotein receptors in rat corpus luteum by human choriogonadotropin / D.K. Ghosh, K.M.J. Menon // *Biochem. J.* – 1987. – № 24. – P. 471–79.

Поступила 26.02.2013 г.

Принята в печать 04.03.2013 г.

Сведения об авторах:

Янковская Н.Н. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии УО «ВГМУ».



© ГОРОДЕЦКАЯ И.В., ГУСАКОВА Е.А., 2013

ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЖИВОТНЫХ С ИЗМЕНЁННЫМ ТИРЕОИДНЫМ СТАТУСОМ В РАЗЛИЧНЫЕ СТАДИИ СТРЕСС-РЕАКЦИИ

ГОРОДЕЦКАЯ И.В.*, ГУСАКОВА Е.А.**

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

Резюме. В опытах на 130 беспородных крысах-самцах установлено, что стадия тревоги стресса «свободного плавания в клетке» характеризуется уменьшением суммарной вертикальной (В) двигательной активности (ДА), исчезновением стоек без опоры на стенку и центрального компонента горизонтальной (Г) ДА в тесте «открытое поле»; стадия резистентности – восстановлением поведенческих реакций животных; стадия истощения – угнетением всех видов локомоторной активности, что свидетельствует о пассивно-оборонительной тактике поведения и снижении интенсивности исследовательских реакций. Экспериментальный гипотиреоз, вызванный внутрижелудочным введением мерказолила в дозе 25 мг/кг массы тела в течение 20 дней, сопровождается более существенным уменьшением ДА и изменением ее структуры в стадию тревоги; фактически устраняет нормализацию ДА в стадию резистентности и провоцирует наибольшие нарушения ДА в стадию истощения стресс-реакции. Введение L-тироксина в дозах от 1,5 до 3,0 мкг/кг массы тела в течение 28 дней повышает ДА крыс и обеспечивает ее более высокий уровень и сохранение структуры поведения во все стадии стресс-реакции.

Ключевые слова: тиреоидный статус, стресс, поведение животных.

Abstract. In the experiments on 130 mongrel male rats it has been established that the alarm stage of «free swimming in a cage» stress is characterized by the decrease of the total vertical (V) motor activity (MA), the disappearance of the stands without the support on the wall and the central component of the horizontal (H) MA in the «open field» test, stage of resistance – by the restoration of behavioural reactions of animals, stage of exhaustion – by the suppression of all kinds of locomotor activity, that testifies to the passive-defensive tactics in behaviour and the reduction in research reactions intensity. Experimental hypothyroidism caused by intragastric administration of 25 mg mercazolil per kg body weight for 20 days, is followed by a more significant decrease in MA and the change of its structure at the alarm stage of stress; practically eliminates the normalization of MA at the stage of resistance and causes the greatest disturbances of MA at the stage of exhaustion of stress reaction. The administration of L-thyroxine in the doses from 1,5 to 3,0 mcg per kg body weight for 28 days increases the MA of rats and provides its higher level and conservation of behaviour structure at all stages of stress reaction.

Keywords: thyroid status, stress, animal behaviour.

Установлено, что воздействие различных раздражителей изменяет двигательную активность живот-

ных. С другой стороны, известно, что на нее влияет и изменение тиреоидного статуса организма [1, 2]. Вместе с тем доказано защитное действие йодсодержащих тиреоидных гормонов (ЙТГ) при воздействии стрессоров различной природы – холодового [3], теплового [4], геморрагического [5], функционального [6], гипоксического [7]. Однако механизмы их антистрессового эффекта до

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра нормальной физиологии. Тел.: 8 (0212) 37-07-54 – Городецкая Ирина Владимировна.

сих пор не установлены. Одним из них может быть влияние ЙТГ на активность центральных стресс-лимитирующих систем, в том числе и дофаминэргических, об активности которых можно косвенно судить по интенсивности вертикальной двигательной активности в тесте «открытое поле» [8].

Цель настоящего исследования – установить влияние изменения тиреоидного статуса на поведенческую активность животных в различные стадии стресс-реакции.

Методы

Опыты поставлены на 130 половозрелых беспородных белых крысах-самцах массой 220-250 г в осенне-зимний период. При содержании животных и при проведении экспериментов с ними соблюдались международные правила «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals».

Для изменения тиреоидного статуса вводили, с одной стороны, мерказолил (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина) (в дозе 25 мг/кг массы тела в течение 20 дней), а с другой стороны – L-тироксин (Berlin-Chemie AG, «Менарини Групп», Германия) в дозах условно названных малыми (от 1,5 до 3,0 мкг/кг массы тела в течение 28 дней). Все препараты вводили внутривенно специальным металлическим зондом в 1% крахмальном клейстере. Контрольные животные, так же, как и подвергнутые затем стрессу без применения препаратов, получали 1% крахмальным клейстер в течение такого же срока.

Стресс моделировали по методике «свободное плавание в клетке» (СПК) [9] в течение 1 часа. Животные плавали в стандартной пластиковой клетке (50×30×20 см), заполненной водой (22°C) на высоту 15 см и закрытой сверху сеткой. В клетку помещали по 5 особей. Расстояние от сетки до поверхности воды составляло 5 см. В эксперимент крыс брали после 24-часовой пищевой депривации. Каждая экспериментальная группа включала 10 особей. В опыт животных забирали через 1 час (стадия тревоги), 48 часов (стадия устойчивости) и после стрессирования в течение 10 дней (стадия

истощения). По окончании воздействия стрессора крыс насухо вытирали. Для изучения двигательной активности животных использовали тест «открытое поле».

Установка [10] представляла собой квадратный короб со стороной 105 см и высотой стенок 35 см, дно которой было расчерчено на 49 равных квадратов. Животное помещали в стартовый квадрат у стенки поля и на протяжении 3 минут оценивали его поведение по горизонтальной двигательной активности (ГДА) (количество пересеченных квадратов в центре и на периферии поля) и ВДА (число стоек с опорой на стенку поля и без опоры). После каждой крысы поверхность «открытого поля» тщательно промывали водой и высушивали. Эксперименты всегда проводили утром, в одно и то же время.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы «Статистика 6.0» с использованием модулей Основные статистики и таблицы, Непараметрические статистики. Поскольку после первоначального определения характера распределения признака (Shapiro-Wilk's test) было установлено, что он отличался от нормального, при попарном сравнении использовали непараметрический метод (Mann-Whitney U test). Результаты представляли в виде Me (LQ; UQ) (Me – медиана, (LQ; UQ) - интерквартильный интервал: верхняя граница нижнего квартиля (LQ) и нижняя граница верхнего квартиля (UQ)).

Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У интактных животных суммарная интенсивность ГДА была равна 69,0 (58,0; 75,0) квадратов: из них в центре – 5,0 (5,0; 6,0), на периферии – 64,5 (52,0; 69,0); суммарная ВДА – 13,0 (10,0; 14,0) стоек, из которых 2,5 (2,0; 4,0) – без опоры и 10,0 (7,0; 12,0) – с опорой. Введение 1% крахмального клейстера не оказало влияния на исследуемые показатели.

Через 1 час после СПК суммарная ГДА не отличалась от таковой у интактных животных ($p > 0,05$). Однако ее струк-

тура изменялась – исчезал центральный компонент ($p < 0,001$). Суммарная ВДА, в отличие от ГДА, падала – на 54% ($p < 0,05$). Нарушалась и ее структура: наблюдались только стойки с опорой, число которых было меньше, чем в контроле, на 40% ($p < 0,05$). Следовательно, в стадию тревоги снижается ориентировочно-исследовательская активность животных за счет уменьшения суммарной ВДА и изменяется структура поведения – сохраняются только пересечения на периферии и стойки с опорой на стенку «открытого поля» (рис. 1, 2).

Через 48 часов после СПК все исследуемые показатели не отличались от контроля ($p > 0,05$). В отличие от предыдущей стадии ВДА была больше на 39% ($p < 0,01$), тогда как суммарная ГДА – была такой же ($p > 0,05$): крысы стали выходить в центр

поля – количество пересеченных квадратов составило 4,5 (4,0; 5,0) ($p < 0,001$) и появились стойки без опоры – в количестве 2,0 (1,0; 4,0) стоек ($p < 0,05$). Следовательно, стадия резистентности характеризуется восстановлением поведенческих реакций животных в тесте «открытое поле».

При СПК в течение 10 дней суммарная ГДА, в отличие от предыдущих стадий стресс-реакции, падала: число пересеченных квадратов снижалось на 51% ($p < 0,001$) (что на 42% ($p < 0,001$) и 46% ($p < 0,001$) ниже, чем в указанные периоды). Структура ГДА, как и в первую стадию, изменялась, однако более существенно. Крысы находились только на периферии открытого поля и в центр не выходили ($p < 0,001$), также уменьшалось количество пересеченных квадратов на периферии – на 48%

количество пересеченных квадратов

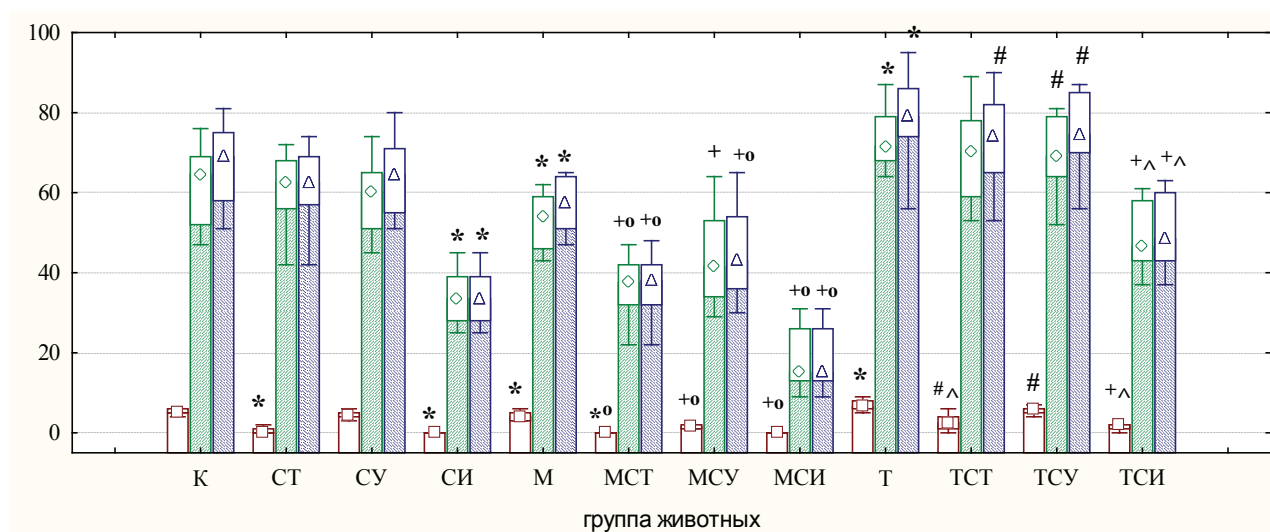


Рис. 1. Влияние тиреоидного статуса на изменение горизонтальной двигательной активности животных в разные стадии стресс-реакции:

- 1) данные представлены в виде графиков «Box and whisker», где $\square$, $\diamond$, Δ – медиана; $\square$ – (LQ; UQ) – верхняя граница нижнего квартиля и нижняя граница верхнего квартиля; I – минимальное и максимальные значения.
- 2) вид активности: $\square$ – в центре; hatched – на периферии; dotted – суммарная.
- 3) $p < 0,05$ по отношению: * – к контролю; # – к соответствующей стадии стресса без препаратов; + – к контролю и соответствующей стадии стресса без препаратов; ° – к группе животных, получавших мерказолил; ^ – к группе животных, получавших тироксин.
- 4) обозначения групп животных: К – контроль; СТ – стадия тревоги; СУ – стадия устойчивости; СИ – стадия истощения; М – мерказолил; МСТ – мерказолил и стадия тревоги; МСУ – мерказолил и стадия устойчивости; МСИ – мерказолил и стадия истощения; Т – тироксин; ТСТ – тироксин и стадия тревоги; ТСУ – тироксин и стадия устойчивости; ТСИ – тироксин и стадия истощения.

КОЛИЧЕСТВО СТОЕК

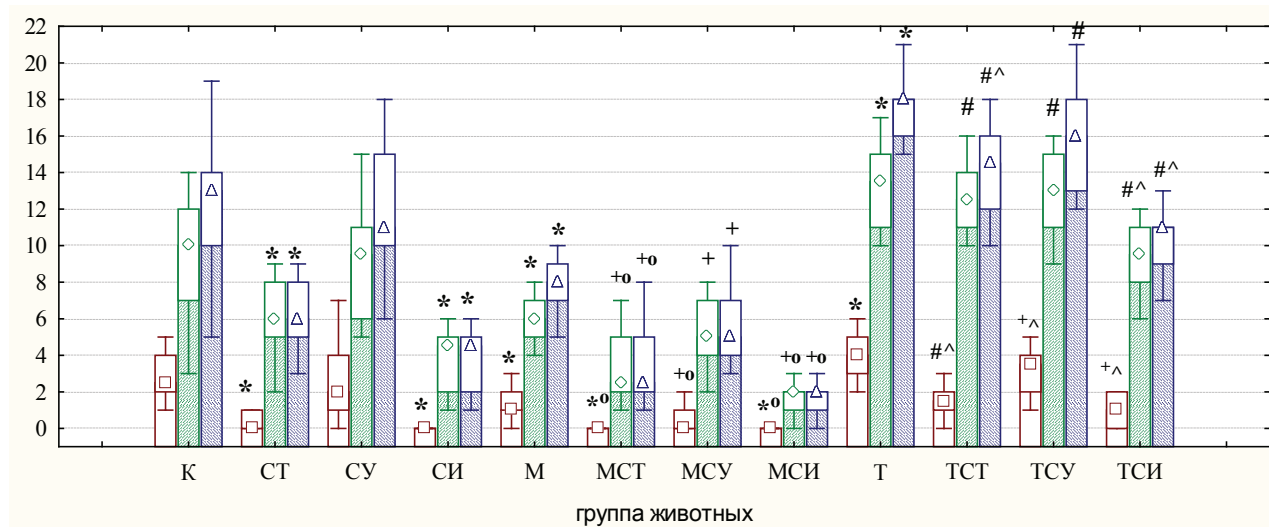


Рис. 2. Влияние тиреоидного статуса на изменение вертикальной двигательной активности животных в разные стадии стресс-реакции:

- 1) данные представлены в виде графиков «Box and whisker», где □, ◇, Δ - медиана; □ - (LQ; UQ) - верхняя граница нижнего квантиля и нижняя граница верхнего квантиля; — - минимальное и максимальные значения.
- 2) вид активности: □ - стойки без опоры; ▨ - стойки с опорой; ■ - суммарная.
- 3) $p < 0,05$ по отношению: * - к контролю; # - к соответствующей стадии стресса без препаратов; + - к контролю и соответствующей стадии стресса без препаратов; ° - к группе животных, получавших мерказолил; ^ - к группе животных, получавших тироксин.
- 4) обозначения групп животных: К - контроль; СТ - стадия тревоги; СУ - стадия устойчивости; СИ - стадия истощения; М - мерказолил; МСТ - мерказолил и стадия тревоги; МСУ - мерказолил и стадия устойчивости; МСИ - мерказолил и стадия истощения; Т - тироксин; ТСТ - тироксин и стадия тревоги; ТСУ - тироксин и стадия устойчивости; ТСИ - тироксин и стадия истощения.

($p < 0,001$), что было меньше, чем в стадию тревоги на 45% ($p < 0,001$) и резистентности - на 41% ($p < 0,001$). Суммарная интенсивность ВДА, как и в первую стадию, также снижалась, но более существенно - на 65% ($p < 0,001$) (в результате чего становилось на 11% ($p < 0,01$) и 50% ($p < 0,001$) ниже, чем в предшествующие стадии) и была представлена только стойками с опорой, число которых было меньше, чем в контроле, на 55% ($p < 0,01$) (на 15% ($p < 0,05$) и 50% ($p < 0,01$) ниже, чем в стадии тревоги и резистентности). Следовательно, в стадию истощения наблюдается угнетение всех видов локомоторной активности, что свидетельствует о пассивно-оборонительной тактике поведения и снижении интенсивности исследовательских реакций.

Изменение поведенческой активности при воздействии раздражителей отмечали и другие авторы. Как правило, при стрессе происходило снижение ГДА и ВДА, что выражалось в уменьшении числа пересеченных квадратов и вертикальных стоек: гипокинетический стресс (помещение крыс в индивидуальные клетки-пеналы на 3 часа) характеризовался сокращением пересечений экспериментальной площадки на 45% и числа стоек - на 58% [11]; социальная изоляция в течение 5 суток (крысы находились в клетках размером 385×300×230 мм, разделенной стеклянной перегородкой на два равных отсека) приводила к снижению количества квадратов на 15%, вертикальных стоек - на 47% [12].

Воздействие стрессоров изменяет и структуру поведения. Так, после стресса СПК в течение 30 минут, не изменяющего суммарную ГДА, крысы находились только на периферии открытого поля и в центр не выходили (тенденция к «манежному» бегу). ВДА была представлена только стойками с опорой на стенку, количество которых было ниже на 35%, чем в контроле. Суммарная ВДА также уменьшалась на 45%.

При иммобилизации крыс в воде в течение 3 часов, напротив, структура поведения не изменялась, однако происходило пропорциональное снижение ГДА: суммарной – на 53%, в центре и на периферии – на 59% и 52%. Отмечалось и уменьшение ВДА: суммарной – на 50%, стоек без опоры и с опорой – на 35% и 50% [9].

Существует динамика изменения поведенческих показателей в зависимости от продолжительности воздействия раздражителя и послестрессового периода. Так, при гипокинезии (помещение крыс в тесные клетки-пеналы) в течение 15 суток снижалось число периферических (на 63%) и центральных (на 64%) пересечений, вертикальных стоек (на 77%) и общая двигательная активность – сумма пересечений периферических и центральных квадратов и количества стоек на задних лапах (на 67%). Такое же воздействие в течение 30 и 45 суток характеризовалось исчезновением активности в центре поля, уменьшением периферической активности (на 80% и 90%), числа стоек (на 76% и 81%) и общей двигательной активности (на 79% и 91%) [13].

На 1 сутки после острой гипобарической гипоксии (крысы находились в условиях, соответствующих подъему на высоту 11500 – 12000 м со скоростью 183 м/с) общая двигательная активность существенно уменьшалась. На 7 сутки вертикальная активность немного увеличивалась, а общая ориентировочно-исследовательская активность оставалась на низком уровне. К 28 суткам постгипоксического периода общая двигательная активность, начиная с 14 суток, возрастала, но не достигала и половины исходного уровня [14].

При эмоционально-болевым стрессе (в течение 1 часа и 1 час восстановления) происходило ослабление поведенческих реакций – на периферии «открытого поля» зафиксировано снижение количества пересечений – на 39%, вертикальных стоек – на 67%. Данное воздействие в течение 5 часов вызывало угнетение поведенческой активности – уменьшение количества пересечений на 53% и вертикальных стоек – на 67%. Через 1, 5, 24 и 48 часов восстановления после стресса также наблюдалось снижение активного поведения [15].

Эмоционально-болевым стресс (в течение 1 и 6 часов) вызывал сокращение количества пересечений в центре до нуля, на периферии – на 49% и 53%, стоек – на 67% в обоих случаях. Послестрессовый период (через 1, 2 и 5 часов после шестичасового воздействия) характеризовался появлением поведенческой активности в центре поля, однако ее выраженность была ниже, чем в контроле: число пересечений было меньше на 43%, 37% и 2%, количество стоек без опоры – на 27%, 14% и 2%. Активное поведение крыс на периферии поля также постепенно возвращалось к исходному уровню: число пересечений увеличивалось на 7%, 12% и 51%, стоек с опорой – на 7%, 8% и 65% (по сравнению со стрессированными животными) в указанные промежутки послестрессового периода [16].

Следовательно, стрессовые воздействия снижают двигательную активность животных и вызывают изменение структуры поведения, характеризующееся снижением активности в центре и уменьшением количества стоек с опорой на стенку поля. Степень снижения двигательной активности зависит от продолжительности воздействия стрессора и периода восстановления.

Введение мерказолила снижало поведенческую активность животных: суммарную ГДА – на 17% ($p < 0,05$) (центральный компонент – на 20% ($p < 0,05$), периферический – на 16% ($p < 0,05$)) и ВДА – на 46% ($p < 0,05$) (без опоры на стенку – на 60% ($p < 0,05$) и с опорой – на 40% ($p < 0,05$)). Следовательно, введение мерказолила *per se* уменьшает двигательную активность

крыс в открытом поле в основном за счет центральной ГДА и количества стоек без опоры на стенку.

Через 1 час после СПК (по отношению к группе «Мерказолил») поведенческая активность животных уменьшалась: суммарные ГДА и ВДА – на 28% ($p < 0,001$) и 35% ($p < 0,01$). Изменялась и ее структура: ГДА была представлена только на периферии, при этом количество пересеченных квадратов снижалось на 26% ($p < 0,001$), а ВДА – только стойками с опорой на стенку поля, число которых падало на 35% ($p < 0,01$). В результате по отношению к контролю суммарная ГДА была ниже на 45% ($p < 0,001$) (пересечений на периферии – на 42% ($p < 0,001$)), ВДА – на 81% ($p < 0,001$) (стоек с опорой – на 75% ($p < 0,01$)).

По сравнению со стадией тревоги у стрессированных эутиреоидных крыс двигательная активность крыс была меньшей: суммарная ГДА – на 36% ($p < 0,01$) (число пересечений на периферии – на 39% ($p < 0,01$)) и ВДА – на 27% ($p < 0,05$) (число стоек с опорой – на 35% ($p < 0,05$)).

Следовательно, угнетение функции щитовидной железы усугубляет снижение двигательной активности в стадию тревоги стресс-реакции.

Через 48 часов после СПК, в отличие от стресса у эутиреоидных животных, развивалось снижение горизонтальной поведенческой активности животных: суммарной – на 21% ($p < 0,05$) (в центре – 50% ($p < 0,001$)), а также изменение структуры ВДА – не возобновлялись стойки без опоры на стенку, как это имело место у стрессированных эутиреоидных крыс ($p < 0,05$).

По отношению к контролю суммарная ГДА была ниже на 38% ($p < 0,01$) (центральный компонент – на 70% ($p < 0,001$), периферический – на 36% ($p < 0,01$)), суммарная ВДА – 62% ($p < 0,01$) (отсутствовали стойки без опоры на стенку поля ($p < 0,01$), количество стоек с опорой было ниже на 50% ($p < 0,05$)). Такая же закономерность прослеживалась и по отношению к стадии резистентности у эутиреоидных крыс. Были меньшими: суммарная ГДА – на 33% ($p < 0,01$) (в центре – на 60% ($p < 0,01$)), на периферии – на 29% ($p < 0,01$) и

суммарная ВДА – на 46% ($p < 0,01$) (наблюдались только стойки с опорой на стенку, число которых было меньше на 45% ($p < 0,05$)).

Следовательно, у гипотиреоидных животных через 48 часов после СПК не происходило нивелирования вызванных им поведенческих изменений в отличие от стадии резистентности у эутиреоидных животных.

Ежедневное в течение 10 дней стрессирование животных, получавших тиреостатик, по отношению к группе «Мерказолил» сопровождалось уменьшением суммарных ГДА и ВДА на 51% ($p < 0,001$) и 39% ($p < 0,001$), а также изменением структуры поведения – исчезновением центрального компонента ГДА ($p < 0,001$), снижением количества стоек с опорой на стенку поля на 40% ($p < 0,001$). По сравнению с контролем все поведенческие показатели изменялись наиболее значительно: снижались суммарная ГДА – на 78% ($p < 0,001$) (наблюдался только маневренный бег, число пересеченных квадратов уменьшалось на 77% ($p < 0,001$)), суммарная ВДА – на 85% ($p < 0,001$) (регистрировались только стойки с опорой в количестве меньшем на 80% ($p < 0,001$)).

По отношению к стрессированным эутиреоидным животным в стадию истощения у гипотиреоидных крыс суммарная ГДА была ниже на 27% ($p < 0,01$) (на периферии – на 29% ($p < 0,01$)), суммарная ВДА – на 20% ($p < 0,05$) (с опорой – на 25% ($p < 0,05$)).

Следовательно, введение мерказолила определяет более значительное изменение изученных поведенческих компонентов в стадию истощения стресс-реакции.

Введение L-тироксина увеличило суммарную ГДА – на 15% ($p < 0,05$), преимущественно за счет центрального компонента, который возрастал на 30% ($p < 0,05$) (периферический – на 10%, $p < 0,05$), суммарную ВДА – на 38% ($p < 0,05$), в основном за счет увеличения числа стоек без опоры на стенку поля – на 60% ($p < 0,05$) (с опорой – на 35%, $p < 0,05$).

Следовательно, L-тироксин *per se* повышает ориентировочно-исследовательскую активность животных.

Через 1 час после СПК у животных, получавших L-тироксин, суммарная и

периферическая ГДА, как и у животных, стрессированных без L-тироксина, не изменялась, однако сохранялись пересечения в центре в количестве (2,5 (1,0; 4,0), $p < 0,01$). Суммарная ВДА, хотя и уменьшалась, – на 26% ($p < 0,05$), количество стоек с опорой не изменялось ($p > 0,05$) и сохранялись стойки без опоры 1,5 (1,0; 2,0), однако их количество было меньшим на 63% ($p < 0,001$). По отношению к контролю интенсивность и структура поведения были такими же ($p > 0,05$). По отношению к их величине у стрессированных эутиреоидных животных суммарные ГДА и ВДА были выше на 16% ($p < 0,05$) и на 66% ($p < 0,001$) (количество стоек с опорой – на 65% ($p < 0,001$)).

Следовательно, введение L-тироксина обеспечивает более высокий уровень суммарных ГДА и ВДА и сохранение структуры поведения в стадию тревоги.

Через 48 часов после СПК (по отношению к группе «Тироксин» и к контролю) поведенческая активность не изменялась ($p > 0,05$).

В отличие от стадии резистентности у эутиреоидных животных суммарная ГДА была выше на 13% ($p < 0,05$) (число пересечений в центре – на 30% ($p < 0,05$), на периферии – на 14% ($p < 0,05$)) и суммарная ВДА – на 38% ($p < 0,05$) (за счет увеличения количества стоек с опорой на стенку – на 35% ($p < 0,05$)).

Следовательно, введение L-тироксина обеспечивает более высокую интенсивность суммарных ГДА и ВДА и выраженность их ориентировочно-исследовательского компонента в течение 48-часового восстановительного периода после СПК.

СПК в течение 10 дней у крыс, получавших L-тироксин, характеризовалось снижением суммарной ГДА – на 45% ($p < 0,001$) (пересечения в центре, в отличие от крыс стрессированных без L-тироксина, сохранялись, их число составляло 2,0 (1,0; 2,0) и было ниже на 90% ($p < 0,001$), на периферии – на 38% ($p < 0,001$)), суммарной ВДА – на 53% ($p < 0,001$) (в противоположность крысам не получавшим L-тироксин, отмечались стойки без опоры в количестве 1,0 (0,0; 2,0), число которых было ниже на 120% ($p < 0,001$), с опорой – на 40% ($p < 0,01$)).

По сравнению с контролем суммарная ГДА была ниже на 30% ($p < 0,01$) (количество центральных пересечений – на 60% ($p < 0,001$), периферических – на 28% ($p < 0,01$)). Суммарная ВДА и число стоек с опорой были такими же ($p > 0,05$), количество стоек с опорой – меньшим на 60% ($p < 0,001$).

По отношению к стрессированным в течение 10 дней эутиреоидным животным суммарная и периферическая ГДА были выше на 21% ($p < 0,001$) и 20% ($p < 0,01$) (присутствовали пересечения в центре, число которых составляло 2,0 (1,0; 2,0), $p < 0,001$), суммарная ВДА, в том числе и количество стоек с опорой, – на 50% ($p < 0,001$).

Следовательно, малые дозы L-тироксина ограничивают снижение интенсивности ГДА и нормализуют таковую ВДА (сохраняя выход животных в центр открытого поля, как и стойки без опоры на стенку) в стадию истощения.

Заключение

Таким образом, плавание в клетке приводит к изменению горизонтальной и вертикальной двигательной активности животных, а также ее структуры. Степень изменения поведения зависит от стадии стресс-реакции: в стадию тревоги снижается ориентировочно-исследовательская деятельность животных, в стадию резистентности наблюдается восстановление поведенческих реакций, а стадия истощения характеризуется угнетением всех видов локомоторной и исследовательской активности.

Экспериментальный гипотиреоз определяет большее снижение поведенческой активности с наиболее существенным изменением ее структуры в стадию тревоги; фактически устраняет стадию резистентности и провоцирует наибольшие изменения поведения животных в стадию истощения стресс-реакции.

L-тироксин *per se* увеличивал ориентировочно-исследовательскую активность крыс и обеспечивал более высокий уровень суммарных ГДА, в основном за счет

центральных пересечений, и ВДА, преимущественно за счет повышения количества стоек без опоры на стенку поля, то есть способствовал сохранению двигательной активности животных в условиях стресса. У животных, получавших малые дозы L-тироксина, выраженность признаков фаз тревоги и истощения оказывается меньшей, тогда как фаза резистентности становится более совершенной, чем у стрессированных эутиреоидных крыс.

Литература

- Helmreich, D.L. Thyroid hormone regulation by stress and behavioral differences in adult male rats / D.L. Helmreich, D. Tylee / *HormBehav.* – 2011. – Vol. 60, № 3. – P. 284-291.
- Влияние ргпу-147 на поведение животных в условиях экспериментального гипертиреоза / С.В. Прилучный [и др.] // *Успехи современного естествознания.* – 2010. – №12. – С.67-68.
- Городецкая, И.В. Повышение малыми дозами тиреоидных гормонов устойчивости организма к стрессорным воздействиям различной интенсивности и сложности / И.В. Городецкая // *Вестник ВГМУ.* – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 13 - 18.
- Городецкая, И.В. Зависимость эффективности адаптации к теплу от тиреоидного статуса организма / И.В. Городецкая // *Вестні НАН Беларусі. Сер.біял. навук.* – 2000.- № 3.- С. 116 - 120.
- Gallick, H.L. Detrimental effect of recent thyroidectomy on hemorrhagic shock and resuscitation / H.L. Gallick, C.E. Lucac, A.M. Ledgerwood // *Circ. Shock.* – 1987. – Vol. 21, № 2. – P. 111 - 119.
- Божко, А.П. Коррекция тиреоидными гормонами интракардиальных механизмов регуляции при сердечной недостаточности / А.П. Божко, Г.М. Прусс // *Недостаточность кровообращения.* - Л., 1986. - С. 5 - 14.
- Фурдуй, Ф.И. Физиологические механизмы стресса и адаптации при остром действии стресс-факторов / Ф.И. Фурдуй - Кишинев: Штиинца, 1986. - 240 с.
- Бондаренко, Н.А. Изменение характера психотропного эффекта на эмоциональную реактивность и поведение в стресс-ситуации в зависимости от состояния катехоламинергических систем мозга / Н.А. Бондаренко, А.В. Вальдман, В.А. Камышева // *Бюл. эксперим. биол.* – 1981. – Т. 92, № 7. – С. 35–38.
- Бондаренко, С.Н. Влияние различных методик стрессирования и адаптации на поведенческие и соматические показатели у крыс / С.Н. Бондаренко, Н.А. Бондаренко, Е.Б. Манухина // *Бюл. эксперим. биол.* – 1999. – Т. 128, № 8. – С157–160.
- Huck, U.W. Differential effects of environmental enrichment on the open-field behavior of wild and domestic Norway rats. / U.W. Huck, E.O. Price // *J. Comp. Physiol. Psychol.* – 1975. – Vol. 89. № 8. – P. 892–898.
- Сравнительная эффективность различных временных режимов воздействия волн терагерцевого диапазона частот оксида азота на поведенческие реакции белых крыс-самцов в условиях стресса / В.Ф. Киричук [и др.] // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.medconfer.com/node/1597>. – Дата доступа: 09.10.2012.
- Подковкин, В.Г. Влияние краткосрочной изоляции на поведение крыс в тесте «открытое поле» / В.Г. Подковкин, Д.Г. Иванов // *Успехи современного естествознания.* – 2009. – № 6 – С. 12–16.
- Погосян, В.А. Исследование поведения крыс в условиях гипокинезии и под влиянием пирacetama / В.А. Погосян // *Мед.наука Армении НАН РА.* – 2010. – № 4. – С. 50–55.
- Влияние превентивного введения буфотина на устойчивость центральной нервной системы крыс к острой гипобарической гипоксии / А.А. Миронов [и др.] // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.medicum.nnov.ru/nmj/2003/1/05.php>. – Дата доступа: 09.10.2012.
- Влияние эмоционально-болевого стресса на поведенческую активность крыс в тесте «открытое поле» / Я.В. Латюшин [и др.] // *Вестник ЮУрГУ.* – 2006. – № 3-1. – С. 178–179.
- Мамылина, Н.В. Анализ поведенческой активности экспериментальных животных, перенесших эмоционально-болевой стресс [Электронный ресурс] // *Современные проблемы науки и образования.* – 2011. – № 5. – Режим доступа: www.science-education.ru/99-4922. – Дата доступа: 17.11.2012.

Поступила 08.01.2013 г.

Принята в печать 04.03.2013 г.

Сведения об авторах:

Городецкая И.В. - д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии УО «ВГМУ»,
Гусакова Е.А. - ассистент кафедры общей и физколлоидной химии УО «ВГМУ».

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

КОРРЕЛЯЦИЯ СОДЕРЖАНИЯ ВИСЦЕРАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ С АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ И РЕЗУЛЬТАТАМИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

БОНДАРЕНКО В.М.*, МАРЧУК В.П.**, ПИМАНОВ С.И.*, МИХАЙЛОВА Н.А.***, МАКАРЕНКО Е.В.*

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

УЗ «Витебский областной диагностический центр»**

Резюме. Распространенность ожирения в мировой популяции увеличивается, поэтому проблема избыточной массы тела является актуальной. Общее и абдоминальное ожирение связаны с цереброваскулярными заболеваниями, ишемической болезнью сердца, увеличением общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Развитие ожирения приводит не только к увеличению жировых отложений в классических местах локализации жировой ткани, но и к появлению эктопического жира. Ожирение может быть оценено с помощью антропометрических данных и методов визуализации. Эталонным методом измерения количества висцерального и подкожного жира является компьютерная томография. Однако этот метод относительно дорогой и сопровождается воздействием ионизирующего излучения.

Целью исследования явилось установление корреляционных связей между антропометрическими данными и ультразвуковыми методами измерения висцеральной жировой ткани с результатами оценки при компьютерной томографии площади висцерального жира.

Антропометрические и ультразвуковые методы оценки содержания висцерального и эктопического жира коррелируют с эталонным методом диагностики – измерением площади висцерального жира при компьютерной томографии. Более тесная корреляционная связь между антропометрическими и ультразвуковыми измерениями и данными компьютерной томографии имела место в группе мужчин. Для оценки величины висцерального жира в практической медицине могут быть использованы методы ультразвуковой диагностики.

Ключевые слова: висцеральная жировая ткань, ультразвуковая диагностика, антропометрические измерения, компьютерная томография, корреляция.

Abstract. The prevalence of obesity is increasing in the world population, so the problem of overweight is acute. General and abdominal obesity is associated with cerebrovascular diseases, coronary heart disease, increase of over-all mortality and mortality from cardiovascular diseases. The development of obesity leads not only to increased fat deposits in classical adipose tissue sites but also to the appearance of ectopic fat. Obesity can be assessed by using anthropometric data and imaging. The reference method for measuring the amount of visceral and subcutaneous fat is computed tomography. However, this method is relatively expensive and it is accompanied by exposure to ionizing radiation.

The purpose of this study was to establish correlation between anthropometric data and ultrasonic methods of measuring visceral adipose tissue with the results of the evaluation of visceral fat area by computed tomography.

Anthropometric and ultrasound methods of assessing the content of visceral and ectopic fat correlate with the standard method of diagnosis – measuring the area of visceral fat with computed tomography. A closer correlation between anthropometric and ultrasound measurements and the data of computed tomography occurred in men.

Ultrasound investigation methods can be used in medical practice to estimate the amount of visceral fat.

Keywords: visceral adipose tissue, ultrasound diagnosis, anthropometric measurements, computed tomography, correlation.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии. Тел.: 8 (0212) 21-24-36 – Бондаренко Владимир Михайлович.

Проблема избыточной массы тела является актуальной в ряде стран мира в связи с тем, что распространенность ожирения увеличивается. Как следует из научного заявления Американской ассоциации сердца, распространенность ожирения в Соединенных Штатах и мире возросла до размеров эпидемии/пандемии [6]. По данным министерской конференции ВОЗ по борьбе с ожирением, состоявшейся в Стамбуле (Турция) 15-17 ноября 2006 г., за последние два десятилетия показатели распространенности ожирения в Европейских странах возросли почти в три раза. Половина взрослого населения и каждый пятый ребенок имеют избыточную массу тела [13].

Избыточный вес и ожирение связаны с повышенным риском развития ряда заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, дислипидемия, обструктивное апноэ во сне, остеоартроз, подагра, неалкогольные заболевания печени, репродуктивные эндокринные нарушения, депрессия и некоторые виды рака [6].

В зависимости от того, где локализуется максимальное количество жировой ткани, выделяют андроидное и гиноидное ожирение. Впервые такие термины для характеристики типа ожирения предложил Jean Vague [21]. Андроидное ожирение, или ожирение верхних частей тела (абдоминальный тип ожирения), чаще наблюдается у мужчин и является формой ожирения с высоким риском метаболических нарушений. Гиноидное ожирение – это ожирение нижних частей тела, преимущественно встречается в перименопаузе у женщин и соответствует более низкому риску развития сопутствующих заболеваний.

Абдоминальное и общее ожирение независимо друг от друга связаны с цереброваскулярной болезнью (отношение шансов (OR) = 1,22-2,37) и ишемической болезнью сердца (OR = 1,21-3,25). Кроме того, ожирение связано с увеличением общей смертности (OR = 1,9-2,42) и смертности вследствие сердечно-сосудистых событий (OR = 1,07-1,94) [6].

Развитие ожирения приводит не только к увеличению жировых отложений в классических местах локализации жировой ткани, но и к значительному накоплению запасов липидов внутри и вокруг других органов и тканей, что расценивается как эктопический жир [10]. Установлено, что развитие метаболического синдрома, сахарного диабета, атеросклероза и других патологических состояний, ассоциированных с ожирением, связано в первую очередь с висцеральной жировой тканью. В связи с тем, что распределение жира в организме является предиктором сопутствующих заболеваний, в последние годы разрабатываются методы исследования висцеральной жировой ткани [6].

Жировая ткань всего тела может быть разделена на два основных измеримых компонента: подкожный и внутренний. В свою очередь, внутренний компонент делится на висцеральный и невисцеральный жир. Ожирение может быть оценено с помощью антропометрических данных и методов визуализации. Первые включают окружность талии, отношение окружности талии к окружности бедер и брюшной сагиттальной диаметр. Эти методы измерения не сложны в выполнении, экономически эффективны, не связаны с ионизирующим излучением и коррелируют с метаболическими нарушениями [22]. По этим причинам антропометрические измерения широко используются в практической медицине как индикаторы внутрибрюшного отложения жира. Однако они характеризуются низкой точностью и воспроизводимостью [6, 17]. Визуальные методы исследования жировой ткани включают компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ). Эталонным методом измерения количества висцерального и подкожного жира считается КТ [22]. Однако этот метод относительно дорогой и сопровождается воздействием ионизирующего излучения. МРТ не связан с ионизирующим излучением, однако менее доступен и имеет высокую стоимость. Кроме того, при

использовании МРТ как метода расчета содержания жировой ткани имеется тенденция к переоценке жировых отложений [17]. В то же время МРТ и КТ – это способы измерения жировых депо, имеющие высокую воспроизводимость и позволяющие оценить объемы отложений жира путем многосрезовых подходов [22].

Первым ультразвуковым индексом, использовавшимся для оценки висцерального ожирения, была толщина внутрибрюшного, или висцерального, жира. Было установлено, что толщина внутрибрюшного жира (ТВЖ) лучше коррелирует с основанной на КТ оценкой висцерального жира, чем антропометрические измерения. Дальнейшие исследования установили точность и воспроизводимость ультразвукового измерения ТВЖ у различных групп пациентов [17]. В настоящее время имеются описания нескольких методов ультразвуковой оценки депо висцерального жира различной локализации. В то же время ранее не проводились исследования пациентов с одновременным использованием нескольких ультразвуковых методик по измерению висцерального жира и не оценивалась их корреляция с «золотым стандартом» диагностики висцерального ожирения – методом КТ.

Цель настоящего исследования заключалась в установлении корреляционных связей между площадью висцерального жира по данным КТ с антропометрическими и эхографическими показателями содержания висцеральной жировой ткани.

Методы

Оценку содержания висцерального жира провели у 22 человек (11 мужчин и 11 женщин), в возрасте от 36 до 75 лет, в среднем – $51,3 \pm 36,0$ года. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Участникам исследования выполнили измерение роста и веса, по результатам которых рассчитывался индекс массы тела (ИМТ). Всем пациентам измеряли окру-

жность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ) и устанавливали показатель отношения окружности талии к окружности бедер (ОТБ). Кроме того, производили измерения окружности шеи (ОШ).

Оценку площади висцерального жира (ПВЖ) и площади подкожного жира (ППЖ) выполняли методом КТ по стандартизированной методике с получением томограммы на уровне пупка, что соответствует положению поясничных позвонков L₄-L₅ [2].

Параллельно с КТ выполнялось УЗИ с целью измерения ТВЖ и толщины подкожного жира (ТПЖ) по методикам, предложенным F. Armellini с соавт. [16], M. Hirooka с соавт. [1], M. Koda с соавт. [19]. Индекс жира брюшной стенки (ИЖБС), представляющий собой отношение максимальной толщины предбрюшинного жира к минимуму толщины подкожного жира, определяли по рекомендациям R. Suzuki и с соавт. [4]. Толщину пара- и перинефрального жира (ТППНЖ) измеряли в соответствии с методикой, предложенной S. Kawasaki с соавт. [18], M. Hirooka с соавт. [1] и P. Grima с соавт. [20]. Измерение толщины эпикардального жира (ТЭКЖ) выполняли по методике G. Iacobellis с соавт. [11] и M.R. Nelson с соавт. [12]. Толщину перикардального жира (ТПКЖ) оценивали способом, предложенным H.J. Willens с соавт. [7].

Все показатели оценивали в группе в целом, а также отдельно у мужчин и женщин. Оценку корреляции (r) между антропометрическими и ультразвуковыми измерениями с показателем ПВЖ, полученным методом КТ, осуществляли по критерию Spearman. Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Полученная методом КТ ППЖ и ПВЖ в группе всех обследованных пациентов составила $282,87 \pm 115,37$ см² и $252,08 \pm 124,30$ см² соответственно. ПВЖ у мужчин равнялась $319,89 \pm 136,39$ см², в то время как у женщин она была $184,27 \pm 61,07$

см² ($p=0,018$). В противоположность этому ППЖ у мужчин была значимо меньше, чем у женщин и составила соответственно $222,21 \pm 94,99$ см² и $343,53 \pm 104,09$ см² ($p=0,008$). При этом пациенты мужского и женского пола, принявшие участие в исследовании, не отличались по ИМТ. В группе мужчин он был равен $29,82 \pm 4,90$ кг/м², а в группе женщин – $29,85 \pm 4,75$ кг/м² ($p = 0,922$). Более выраженное висцеральное ожирение у мужчин методом КТ было обнаружено и другими авторами [9]. Предполагают, что такие половые отличия в висцеральном ожирении в значительной степени, но не полностью, объясняют гендерный разрыв в различиях кардиометаболического риска [5].

Результаты проведенного нами корреляционного анализа представлены в таблице.

В группе мужчин выявлена сильная корреляция между ПВЖ и всеми антропометрическими показателями, в то время как в группе женщин сильная корреляция отмечена только с величиной ОШ и средняя корреляция с ОТ и ОТБ. Следует отметить, что в группе в целом и в группе женщин отсутствовала корреляционная связь ПВЖ с ИМТ, который считается одним из основных признаков избыточной массы тела и ожирения.

Проведенные при УЗИ измерения висцеральных жировых депо продемонстрировали более тесную корреляцию с ПВЖ в группе мужчин. Была выявлена сильная корреляционная связь ПВЖ с ТВЖ, измеренной методиками F. Armellini с соавт., M. Hirooka с соавт. и M. Koda с соавт. и средняя – в группе в целом. В группе женщин средняя степень корреляции была получена только при измерении ТВЖ методом M. Koda с соавт. Коррелятивные связи между ПВЖ и ТПЖ отсутствовали во всех группах.

Одним из наиболее широко используемых ультразвуковых индексов для оценки регионального ожирения является ИЖБС [4, 17]. На основании ИЖБС предложено пациентам с ожирением делить на тех, у кого преобладают висцеральные жи-

ровые отложения (индекс жира брюшной стенки > 1) или подкожные жировые отложения (индекс жира брюшной стенки < 1). Имеются данные о том, что ИЖБС положительно коррелирует с уровнем систолического и диастолического артериального давления, уровнем триглицеридов, общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности; индекса атерогенности и уровня базального инсулина у пациентов обоих полов [4]. По полученным нами данным ИЖБС в группе мужчин был > 1 , а в группе женщин < 1 . Умеренная степень корреляции ИЖБС с ПВЖ получена в группе в целом, но отсутствовала в группе мужчин и женщин. В то же время, показатель максимальной толщины преперитонеального жира имел среднюю степень корреляции с ПВЖ у мужчин и в группе в целом.

Сильная корреляция между ПВЖ и ТПКЖ, измеренной по методике H.J. Willens с соавт., имела место в группе мужчин и средняя – в группе женщин. В группе мужчин была установлена средняя степень корреляции ПВЖ с ТЭКЖ, измеренной по методике G. Iacobellis с соавт. и сильная – методом M. R. Nelson с соавт. В группе женщин корреляция по этим показателям отсутствовала. Что касается околопочечного жирового депо, средняя степень корреляции ПВЖ с ТППНЖ, измеренной методом S. Kawasaki с соавт., M. Hirooka с соавт. и P. Grima с соавт. была отмечена у мужчин.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что ультразвуковые и антропометрические методы измерения висцерального жира коррелируют с ПВЖ, оцененной методом КТ, при этом более тесная корреляционная связь наблюдалась в группе мужчин.

Антропометрические методы исследования (измерение ОТ, ОБ, ОТБ и ОШ) широко используются в практической медицине в связи с простотой выполнения и доступностью. Установлена связь антропометрических измерений с метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистыми событиями. Однако, несмотря

Таблица
Корреляция результатов измерения площади висцеральной жировой ткани при компьютерной томографии с антропометрическими и ультразвуковыми показателями

Показатель	Единицы измерения	Вся группа (n=22)			Мужчины (n=11)			Женщины (n=11)		
		M±σ	r	p	M±σ	r	p	M±σ	r	p
Вес тела	кг	87,05±16,81	0,73	<0,001	95,36±14,99	0,82	0,002	78,73±14,72	0,49	0,125
ИМТ	кг/м ²	29,83±4,71	0,35	0,109	29,82±4,90	0,77	0,005	29,85±4,75	0,45	0,160
ОТ	см	100,23±13,58	0,72	<0,001	103,27±15,15	0,82	0,002	97,18±11,72	0,67	0,023
ОБ	см	111,59±10,59	0,40	0,066	109,91±9,16	0,80	0,003	98,00±12,07	0,38	0,245
ОТБ		0,90±0,08	0,78	<0,001	0,94±0,07	0,83	0,002	0,86±0,06	0,71	0,015
ОШ	см	38,77±3,50	0,76	<0,001	41,50±2,52	0,64	0,032	36,05±1,74	0,81	0,003
ТПЖ (F. Armellini с соавт.)	мм	19,36±5,46	0,11	0,624	17,73±4,29	0,55	0,077	21,00±6,20	0,17	0,627
ТВЖ (F. Armellini с соавт.)	мм	45,73±22,02	0,61	0,002	51,55±24,89	0,80	0,003	39,90±18,01	0,37	0,259
ТПЖ (M. Koda с соавт.)	мм	16,32±5,41	0,22	0,333	15,45±5,32	0,52	0,101	17,18±5,60	0,14	0,678
ТВЖ (M. Koda с соавт.)	мм	59,41±24,10	0,75	<0,001	66,82±26,14	0,83	0,002	52,00±20,40	0,67	0,023
P _{max} (R. Suzuki с соавт.)	мм	14,59±5,80	0,55	0,007	13,82±5,15	0,69	0,018	15,36±6,53	0,42	0,193
S _{min} (R. Suzuki с соавт.)	мм	14,77±5,51	0,14	0,538	17,91±4,01	0,49	0,125	11,64±5,10	0,81	0,003
ИЖБС (R. Suzuki с соавт.)		1,12±0,63	0,47	0,029	1,43±0,72	0,34	0,304	0,78±0,28	-0,06	0,853
ТВЖ (M. Hirooka с соавт.)	мм	58,05±22,29	0,65	0,001	63,18±24,87	0,82	0,002	52,91±19,16	0,51	0,108
ТЗПР (M. Hirooka с соавт.)	мм	16,23±20,94	0,47	0,028	12,00±4,36	0,74	0,009	20,45±29,36	0,44	0,177
ТППНЖ (S. Kawasaki с соавт.)	мм	56,18±17,99	0,59	0,013	59,00±22,39	0,68	0,042	53,00±12,05	0,33	0,420
ТПНЖ (P. Grima с соавт.)	мм	11,86±5,45	0,52	0,013	13,09±6,47	0,57	0,068	10,64±4,15	0,50	0,119
ТЭКЖ (G. Iacobellis с соавт.)	мм	4,98±2,29	0,45	0,035	5,09±2,17	0,70	0,016	4,86±2,51	0,31	0,354
ТПКЖ (H.J. Willens с соавт.)	мм	7,67±2,99	0,71	<0,001	8,60±3,41	0,76	0,010	6,82±2,40	0,66	0,026
ТЭКЖ (M. R. Nelson с соавт.)	мм	4,58±3,45	0,32	0,340	3,57±3,18	0,99	<0,001	5,80±3,70	0,22	0,718

Примечание: n – количество обследованных; r – показатель статистической значимости отличий между группой мужчин и женщин; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; ОТБ – показатель отношения окружности талии/окружности бедер; ОШ – окружность шеи; ТВЖ – толщина висцерального жира; ТПЖ – толщина подкожного жира; ТПЖ – максимальная толщина преперитонеального жира; S_{min} – минимальная толщина подкожного жира; ИЖБС – индекс жира брюшной стенки; ТПНЖ – толщина перинефрального жира; ТЗПР – толщина заднего периренального пространства справа; ТППНЖ – толщина пара-и перинефрального жира; ТЭКЖ – толщина эпикардального жира; ТПКЖ – толщина перикардального жира.

на ряд положительных моментов, антропометрические показатели не позволяют разграничить подкожный и висцеральный жир. В то же время, методы визуализации позволяют оценить распределение жировой ткани и состава тела [6]. Эпидемиологические исследования, в которых использовались КТ или МРТ, показали, что висцеральное ожирение связано с более тяжелыми метаболическими нарушениями, чем подкожное ожирение [3].

Висцеральная, или белая жировая ткань, которая содержит адипоциты, преадипоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, фибробласты и лейкоциты, активно участвует в функционировании гормональной и воспалительной систем. Существенную роль в метаболических и воспалительных реакциях играют адипокины. Первым адипокином, который был обнаружен в 1994 году, является лептин. Лептин участвует в процессах регуляции веса тела. Содержание лептина в сыворотке крови повышается при ожирении как у мужчин, так и у женщин. Было показано, что сывороточная концентрация лептина лучше коррелировала с общим и подкожным ожирением, чем с висцеральным ожирением. Поэтому уровень циркулирующего лептина выше у женщин, которые имеют в среднем больше подкожного жира, чем мужчины. Другой адипокин, адипонектин, лучше отражает висцеральное, чем общее ожирение. Уровень адипонектина снижается при ожирении в отличие от других адипокинов, которые при этом повышаются, включая лептин, резистин и TNF- α . Адипонектин оказывает противовоспалительный и антиатерогенный эффекты. Уровень адипонектина, как правило, ниже у мужчин, чем у женщин. При висцеральном ожирении, а также у пациентов с сахарным диабетом 2 типа снижено содержание адипонектина [6]. TNF- α – воспалительный адипокин, повышенный уровень которого в плазме крови при ожирении связан с развитием гипергликемии и инсулинорезистентности. При висцеральном ожирении увеличивается продукция IL-6, которая

сопровождается повышением количества С-реактивного белка [6].

Точная оценка содержания висцерального жира может играть существенную роль в прогнозировании патологических состояний, обусловленных наличием избыточной массы тела и ожирением. Висцеральное ожирение прочно ассоциируется с типичными признаками метаболического синдрома [6, 22] и хронического воспаления [15], которые играют роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний [6, 15]. Кроме того, увеличение висцерального ожирения и возникающие провоспалительные изменения приводят к уменьшению содержания и активности NO, а также к снижению уровня тестостерона. В связи с этим при ожирении и метаболическом синдроме может ухудшаться функция эндотелия, что способствует возникновению эректильной дисфункции [8].

Многочисленные эпидемиологические исследования продемонстрировали связь повышенной заболеваемости и смертности с ИМТ > 30 кг/м² [14]. В то же время, отсутствие избыточной массы тела по показателю ИМТ не исключают высокий риск метаболических нарушений. Недавно проведенные исследования позволяют полагать, что люди с нормальным ИМТ подвержены опасности развития метаболического синдрома, резистентности к инсулину и увеличению смертности, если они имеют высокое содержание висцерального жира [6].

Рядом исследователей анализировалась возможность использования ультразвуковых методов для оценки содержания висцерального жира [16, 18]. Ими отмечена связь ТВЖ с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, метаболического синдрома и ряда других заболеваний и корреляцию ультразвуковых измерений с оценками, основанными на КТ и МРТ. Сонографические измерения были ассоциированы с метаболическими показателями и центральным ожирением сильнее, чем с антропометрическими данными. Что ка-

сается сердечно-сосудистых факторов риска, ТВЖ коррелировала с уровнями общего холестерина и глюкозы натощак у мужчин и женщин с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, количеством аполипопротеина В и тощакового уровня инсулина у женщин с ожирением и липопротеинов высокой плотности и триглицеридов у мужчин и женщин с диабетом и лиц с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [18].

Преимуществом ультразвуковых методов является их доступность, меньшая стоимость и безопасность по сравнению с другими способами оценки жировых депо при хорошей воспроизводимости и достаточной точности. Ультразвуковая оценка висцеральных жировых депо является хорошей альтернативой более сложным визуальным методам и получению антропометрических данных.

Заключение

Антропометрические и ультразвуковые методы оценки содержания висцерального и эктопического жира коррелируют с эталонным методом диагностики – измерением площади висцерального жира при компьютерной томографии.

Более тесная корреляционная связь между антропометрическими и ультразвуковыми измерениями и данными компьютерной томографии имела место в группе мужчин.

Методы ультразвуковой диагностики могут быть использованы в практической медицине для оценки величины висцерального жира.

Литература

1. A technique for the measurement of visceral fat by ultrasonography: comparison of measurements by ultrasonography and computed tomography / M. Hirooka [et al.] // Intern. Med. – 2005. – Vol. 44. – P. 794–799.
2. Abdominal fat: standardized technique for measurement at CT / T. Yoshizumi [et al.] // Radiology. – 1999. – Vol. 211. – P. 283–286.
3. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study / C.S. Fox [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 116/ – P. 39–48.
4. Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen / R. Suzuki [et al.] // Am. J. Med. – 1993. – Vol. 95. – P. 309–314.
5. Are gender differences in cardiovascular disease risk factors explained by the level of visceral adipose tissue? / S. Lemieux [et al.] // Diabetologia. – 1994. – Vol. 37. – P. 757–764.
6. Assessing Adiposity: A Scientific Statement From the American Heart Association / M.-A. Cornier [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 124. – P. 1996–2019.
7. Comparison of epicardial and pericardial fat thickness assessed by echocardiography in African American and non-Hispanic white men: a pilot study / H.J. Willens [et al.] // Ethn. Dis. – 2008. – Vol. 18. – P. 311–316.
8. Compatibility of different methods for the measurement of visceral fat in different body mass index strata / D. Berker [et al.] // Diagn. Interv. Radiol. – 2010. – Vol. 16. – P. 99–105.
9. Dixon, A.K. Abdominal fat assessed by computed tomography: sex difference in distribution / A.K. Dixon // Clin. Radiol. – 1983. – Vol. 34, № 2. – P. 189–191.
10. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases / J.-P. Montani [et al.] // Intern. J. Obes. – 2004. – Vol. 28. – S58–S65.
11. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction / G. Iacobellis [et al.] // Obes. Res. – 2003. – Vol. 11. – P. 304–310.
12. Epicardial Fat: An Additional Measurement for Subclinical Atherosclerosis and Cardiovascular Risk Stratification? / M. R. Nelson [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2011. – Vol. 24. – P. 339–345.
13. European Charter on counteracting obesity. WHO European Ministerial Conference on Counteracting Obesity. Diet and physical activity for health. Istanbul, Turkey, 15-17 November 2006. EUR/06/5062700/8.
14. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association / D. Lloyd-Jones [et al.] on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – P. 948–954.
15. Lyon, C.J. Mini-review: adiposity, inflammation, and atherogenesis / C.J. Lyon, R.E. Law, W.A. Hsueh // Endocrinol. – 2003. – Vol. 144. – P. 2195–

- 2200.
16. Methods of estimation of visceral fat: advantages of ultrasonography / F.F. Ribeiro-Filho [et al.] // *Obes. Res.* – 2003. – Vol. 11. – P. 1488–1494.
 17. Sonographic Assessment of Regional Adiposity / I.S. Vlachos [et al.] // *A.J.R.* – 2007. – Vol. 189. – P. 1545–1553.
 18. Sonographic Evaluation of Visceral Fat by Measuring Para- and Perirenal Fat / S. Kawasaki [et al.] // *J. Clin. Ultrasound.* – 2008. – Vol. 36. – P. 129–133.
 19. Sonographic subcutaneous and visceral fat indices represent the distribution of body fat volume / M. Koda [et al.] // *Abdom. Imaging.* – 2007. – Vol. 32. – P. 387–392.
 20. Ultrasound-assessed perirenal fat is related to increased ophthalmic artery resistance index in HIV-1 patients / P. Grima [et al.] // *Cardiovascular. Ultrasound.* – 2010. – Vol. 8. – P. 24 <http://www.cardiovascularultrasound.com/content/8/1/24>
 21. Vague, J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease / J. Vague // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1956. – Vol. 4. – P. 20–34.
 22. Wajchenberg, B.L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome / Wajchenberg B.L. // *Endocr. Rev.* – 2000. – Vol. 21. – P. 697–738.

Поступила 21.12.2012 г.

Принята в печать 04.03.2013 г.

Сведения об авторах:

Бондаренко В.М. – ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии УО «ВГМУ»,

Марчук В.П. – к.м.н., заведующий отделением лучевой диагностики УЗ «Витебский областной диагностический центр»,

Пиманов С.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 факультета повышения квалификации и переподготовки кадров УО «ВГМУ»,

Михайлова Н.А. – к.м.н., врач отделения функциональных методов исследования и ультразвуковой диагностики УЗ «Витебский областной диагностический центр»,

Макаренко Е.В. – д.м.н., доцент кафедры терапии № 2 факультета повышения квалификации и переподготовки кадров УО «ВГМУ».



ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА ПЛАЦЕНТЫ ПО ЕЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКИМ ПОКАЗАТЕЛЯМ

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

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»*

УО «Полесский государственный университет»**

Резюме. Целью исследования являлось определение наиболее достоверных морфометрических показателей для установления гестационного возраста плацент ante- и интранатально погибших плодов на различных сроках гестации с наличием задержки внутриутробного развития и без нее. Были проанализированы результаты 224 исследований плацент за 1999-2010 гг. ante- и интранатально погибших плодов по материалам Витебского областного клинического патологоанатомического бюро.

Результатом исследования явилась регрессионная формула для определения гестационного возраста плацент плодов, с учетом наличия или отсутствия у плода задержки внутриутробного развития.

Ключевые слова: плацента, гестационный возраст, морфометрические показатели, регрессионное уравнение.

Abstract. The aim of the study was to determine the most reliable morphometric indices for establishing gestational age of the placentas of ante- and intranatal died fetuses at different terms of gestation with the retardation of intrauterine growth and without it. The results of 224 researches of placentas of ante- and intranatal died fetuses from 1999 to 2010 according to the materials of Vitebsk regional clinical pathoanatomical department, were analyzed.

This research resulted in regression mathematical formula for determination of placental gestation age taking into account the presence or absence of retardation of fetal intrauterine growth.

Keywords: placenta, gestational age, morphometric indices, regression equation.

В структуре и объеме работы патологоанатомической службы одним из наиболее трудоемких разделов является исследование последов. При неясной по клиническим данным антенатальной гибели плода объяснение в большинстве случаев находится при проведении вскрытия и исследовании плаценты, которая отражает морфофункциональные изменения в фетоплацентарном комплексе, возника-

ющие в результате сложной реакции плода и плаценты на различные патологические состояния. Чаще всего эти изменения проявляются в виде синдрома фетоплацентарной недостаточности, результатами которой являются перинатальные повреждения и перинатальная смертность: среди доношенных новорожденных – до 12,5%, среди недоношенных новорожденных – до 54% [1, 2]. Развивающаяся гипоксия плода приводит к его антенатальной или интранатальной гибели [4, 5]. В таких случаях послед становится одним из основных источников диагностики причины гибели

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

плода [2]. В этой связи актуальным является определение «возраста» плаценты, соответствие степени ее развития гестационному возрасту плода. Достоверным показателем для этого считается вес плаценты, который в каждом конкретном случае сравнивается с таблицами нормальных весовых значений плаценты для различных сроков гестации [1].

В то же время, морфологические методы изучения последа включают не только вес последа, но и данные морфометрии – два поперечных размера и толщину плацентарного диска, которые остаются не учтенными при определении гестационного возраста плаценты. Кроме этого, в доступной нам литературе мы не встретили данных о влиянии половой принадлежности плода на развитие и степень зрелости плаценты.

Особенностью патологии детского возраста является и наличие в структуре патологоанатомического диагноза такой сопутствующей патологии, как задержка внутриутробного развития (ЗВУР) [3]. Логично предположить, что развитие фетоплацентарной недостаточности должно проявиться в задержке внутриутробного развития плода (ЗВУР) [3, 8], наличие которой определяется по соответствию антропометрических и весовых показателей стандартным показателям для данного гестационного возраста [4, 7]. В то же время, по результатам патологоанатомического исследования ЗВУР диагностируется далеко не у каждого плода, погибшего антен- или интранатально. При этом анализ степени зрелости плаценты данного плода и соответствие ее гестационному возрасту плода, как правило, не проводится.

Таким образом, целью нашего исследования явилось:

- выявление наиболее достоверных морфологических критериев для определения гестационного возраста плаценты, а также математических закономерностей между метрическими данными плаценты, полом плода и сроком его гестации;

- выявление степени соответствия сроков гестации плацент гестационному возрасту у плодов с наличием ЗВУР.

Методы

Исследование выполнено по результатам анализа антропометрических и весовых показателей внутренних органов плодов и мертворожденных, погибших антен- и интранатально в сроках гестации от 23 до 42 недель и метрических показателей их плацент по данным отдела детской патологии ВОКПАБ за 1999-2010 гг.

Всего проанализировано 224 случая, из которых 119 – были плоды мужского пола и 105 – женского пола. Объектом анализа послужили следующие метрические данные плацент: вес (г), два поперечных размера (см), толщина плацентарного диска (см).

Срок гестации плода во всех случаях учитывался по клиническим данным. Наличие у плода ЗВУР определялось по результатам патологоанатомического исследования.

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

Результаты и обсуждение

В определение гестационного возраста плода (Т) в расчеты были введены размеры плаценты: два ее линейных размера (Y), (Z), толщина (X) и вес (P). А также две фиктивные переменные: sex – пол (для мальчиков - значение 1, для девочек – 0), err – задержка внутриутробного развития (есть задержка – 1, нет задержки – 0) (табл. 1).

Сила связи между переменными в порядке убывания R -коэффициента корреляции выглядела следующим образом:

Срок гестации – вес плаценты $R=0,45049$.

Срок гестации – 1-й линейный размер $R=0,39387$.

Срок гестации – 2-й линейный размер $R=0,34353$.

Срок гестации – толщина $R=0,20968$.

Незначимыми оказались коэффициенты таких переменных величин, как толщина плаценты (X), 1-й линейный размер (Y), пол плода (1 или 0).

Таблица 1

Матрица парных корреляций

	sex	P	X	Y	Z	ERR	T
sex	1,00000						
P	-0,10140	1,00000					
X	-0,02762	0,48625	1,00000				
Y	-0,06400	0,66342	0,06463	1,00000			
Z	-0,05167	0,64365	0,13880	0,56580	1,00000		
ERR	-0,05582	-0,24118	-0,10458	-0,20217	-0,17118	1,00000	
T	-0,12608	0,45049	0,20968	0,34353	0,39387	0,11534	1,00000

Значимой оказалась фиктивная переменная, характеризующая задержку внутриутробного развития (ERR) и 2-й линейный размер плаценты (Z).

Итоговое уравнение имеет следующий вид:

$$T (\text{срок гестации плаценты}) = 22,61569 + 0,01477 \cdot P(\text{г}) + 0,34274 \cdot Z(\text{см}) + 3,14572 \cdot \text{ERR}$$

Скорректированный коэффициент детерминации (Adjusted R²=26,6%) показал, что модель объясняла только 26,6% влияний на срок гестации плаценты.

Анализ полученных результатов на данном этапе исследования показал, что в случае ЗВУР плода срок гестации его плаценты увеличивается на 3,14 недели по сравнению с плодом без ЗВУР при одинаковом весе и ширине плаценты.

Для проверки адекватности модели была проведена оценка ошибок модели (рис. 1).

Согласно тесту Жака-Бера ошибки модели соответствуют нормальному закону распределения.

Пороговые значения ошибок модели по Колмогорову – Смирнову равнялись D₀=0,108709, что соответствует 99% точ-

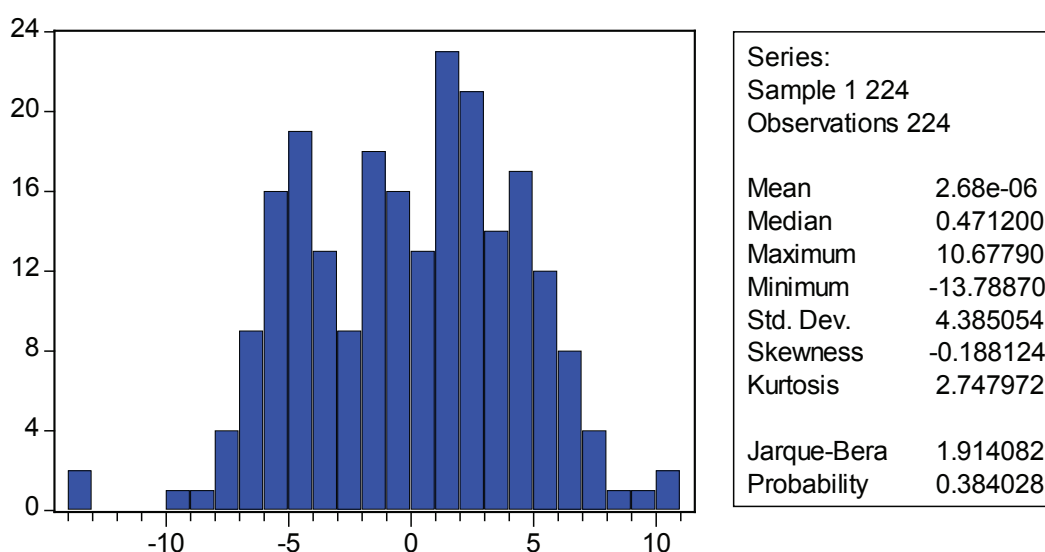


Рис. 1. Анализ ошибок регрессионного уравнения.

ности. Согласно критерию Хи-квадрат Пирсона модель может быть признана адекватной.

Включение в модель расчетной величины объема плаценты $V=X*Y*Z$ вместо ширины плаценты значимого результата не дало.

В связи с тем, что в практической работе патологоанатома наиболее достоверным критерием для определения гестационного возраста плаценты считается ее вес, следующим этапом нашего исследования стал анализ только весовых показателей плацент плодов различных сроков гестации, погибших внутриутробно.

Исследовались две группы плацент: 1-ю составили плаценты плодов без наличия у них признаков ЗВУР; 2-ю - плаценты плодов, у которых была диагностирована ЗВУР.

Количество проанализированных случаев в 1-й группе – 195; во 2-й – 47.

Статистическая обработка материала этой части нашего исследования была проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0

Результаты исследования веса плацент плодов различных сроков гестации в 1-й группе (без ЗВУР) представлены в таблице 2.

Весовые значения превышений веса и дефицита веса плацент в подгруппах представлены в таблице 3.

Результаты исследования веса плацент плодов различных сроков гестации в 2-й группе (с наличием ЗВУР) представлены в таблице 4.

Весовые значения превышений веса и дефицита веса плацент в подгруппах представлены в таблице 5.

Заключение

1. Исходя из того, что практически у всех погибших плодов без ЗВУР по клиническим данным имела хроническая гипоксия плода, увеличение веса плаценты можно рассматривать как проявление ее компенсаторной реакции, которая наиболее выражена на сроке 24-30 нед. гестации. Начиная с 31-й недели гестации, преобладающей патологией становится гипоплазия плаценты, наблюдавшаяся в 76% случаев. Дефицит массы плаценты составлял в среднем 25,8% от нормы, что можно считать пороговым (критическим) дефицитом плацентарной массы, ведущим к внутриутробной гибели плода.

Таблица 2

Распределение плацент по сроку гестации и их весу в 1-й группе

Срок гестации (нед.)	Количество случаев	Вес плаценты выше или равен норме	Вес плаценты ниже нормы
24-30	57	67%	33%
31-36	68	39%	61%
37-42	70	24%	76%

Таблица 3

Вес плацент плодов без ЗВУР на различных сроках гестации

Срок гестации (нед.)	Средние значения дефицита веса плацент (% от нормы для данного срока гестации)	Средние значения превышения веса плацент (% от нормы для данного срока гестации)
24-30	26,75	50,53
31-36	26,35	33,62
37-42	24,35	19,84

Таблица 4

Распределение плацент по сроку гестации и их весу во 2-й группе

Срок гестации (нед.)	Количество случаев	Вес плаценты выше или равен норме	Вес плаценты ниже нормы
31-36	29	10%	90%
37-42	18	0%	100%

Таблица 5

Вес плацент плодов с наличием ЗВУР на различных сроках гестации

Срок гестации (нед.)	Средние значения дефицита веса плацент (% от нормы для данного срока гестации)	Отставание в неделях	Средние значения превышения веса плацент (% от нормы для данного срока гестации)
31-36	33,08	7-8	6,42
37-42	33,12	8-10	-

2. У плодов со ЗВУР на сроке 31-36 недель гестации вес плаценты в 90% случаев был меньше гестационной нормы. С увеличением срока гестации дефицит массы плаценты нарастал и составил в среднем 33% от нормы, гипоплазия плаценты наблюдалась в 100% случаев. Это снижение массы плаценты (до 33%) было более значительным, чем у плодов без ЗВУР (25,8%).

3. Выявленное нами отставание плацент в весе отражалось на развитии плодов в виде ЗВУР. Недостаток в весе плацент, выраженный в неделях, составил 8 недель, что позволяет уточнить ранее полученную формулу для расчета гестационного возраста плаценты. Скорректированная формула имеет следующий вид:

$$T (\text{срок гестации в нед.}) = 22,61569 + 0,01477 * P + 0,34274 * Z + 8 * ERR$$

Литература

1. Патология / под ред. М.А. Пальцева [и др.] – М., 2002.
2. Глуховец, Б.И. Патология последа / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец - СПб., 2002. - 270с.
3. Лихачева, Н.В. Синдром задержки внутриутробного развития у новорожденных / Н.В. Лихачева // Медицина сегодня и завтра. — 2000. — № 1. — С. 76-78.
4. Миддил, В. Практическая неонатология / В. Миддил, Й. Воцел. - М.: Медицина, 1986. - 272 с.
5. Милованов, А.П. Патология системы мать-плацента-плод / А.П. Милованов. – М., 1999.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. Издательство Медиа Сфера. - М., 2003. - 312 с.
7. Черствой, Е.Д. / Болезни плода, новорожденного и ребенка / Е.Д. Черствой, Г.И. Кравцова, Г.И. Лазюк. - Мн.: Выш. Школа, 1991. - 477 с.
8. Шабалов, Н.П. Задержка внутриутробного роста и развития / Н.П. Шабалов // Неонатология. — М.: МЕДпресс-инфо, 2006. — Т. 1. — С. 88-109.

Поступила 31.01.2013 г.
Принята в печать 04.03.2013 г.

Сведения об авторах:

Пчельникова Е.Ф. – к.м. н., доцент кафедры патологической анатомии УО «ВГМУ»,
Янковский И.А. – к.эконом. н., доцент кафедры высшей математики и информационных технологий УО «Полесский государственный университет»,
Тишкова Т.В. – студентка 6-го курса лечебного ф-та УО «ВГМУ».

© ЛЫСЕНКО О.В., РОЖДЕСТВЕНСКАЯ Т.А., 2013

ИЗМЕРЕНИЕ ОБЪЕМА ЭНДОМЕТРИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

ЛЫСЕНКО О.В., РОЖДЕСТВЕНСКАЯ Т.А.

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

Резюме. Трехмерное ультразвуковое исследование позволяет визуализировать сечения, которые невозможно увидеть при использовании только двухмерного сканирования. Трехмерная реконструкция эндометрия является методикой, позволяющей с более высокой вероятностью в сравнении с двухмерной эхографией установить диагноз гиперпластического процесса эндометрия. В настоящей статье мы приводим данные обследования 90 женщин (42 с гиперплазией эндометрия и 48 женщин контрольной группы). Ультразвуковое исследование проводилось на современном ультразвуковом оборудовании экспертного класса. При помощи программы Virtual Organ Computeraided AnaLysis произведена трехмерная реконструкция матки и эндометрия в обеих группах, рассчитаны объем матки и объем эндометрия.

Ключевые слова: эндометрий, гиперплазия, ультразвуковое исследование, объем, 3D-реконструкция.

Abstract. 3D ultrasound examination allows to visualize cross sections that cannot be seen when only 2D scanning is made. Three-dimensional reconstruction of endometrium is a technique that enables with a higher probability in comparison with two-dimensional echography the diagnosing of endometrial hyperplasia. Data of the investigation of 90 women (42 with endometrial hyperplasia and 48 women of the control group) are shown in this article. The ultrasound examination was carried out using the modern equipment of expert class. Three-dimensional reconstruction of uterus and endometrium by means of the Virtual Organ Computeraided AnaLysis was produced in both groups. The volume of uterus and endometrium was calculated.

Keywords: endometrium, hyperplasia, ultrasound investigation. volume, 3D-reconstruction.

В течение последнего десятилетия стандартная эхография превратилась в гинекологии в рутинное исследование, широко используемое клиницистами в качестве метода первичной и уточняющей диагностики [1]. Но современные наука и практика требуют все более точной и подробной информации о характере пролиферативных заболеваний эндометрия, в особенности потому, что

эхографическая дифференциальная диагностика различных форм гиперпластических процессов эндометрия практически невозможна [2]. А, значит, оправдано использование различных методик, улучшающих ультразвуковую визуализацию [1, 4, 5, 6, 7].

Трехмерное ультразвуковое исследование в клиническую практику вошло недавно. К его главным преимуществам относят способность выполнить сканирование некоторого объема ткани или органа полностью с последующим анализом его сечений, соответствующих трем раз-

Адрес для корреспонденции: 210031, г. Витебск, пр-т Строителей, д. 12, кв. 41. Тел.: 8 (0212) 21-70-96 – Лысенко Ольга Викторовна.

ным пространственным измерениям. Произвольный выбор сечений внутри объема и одновременное отображение на экране в реальном времени объемного изображения и трех ортогональных проекций позволяют визуализировать сечения, которые невозможно увидеть при использовании только двухмерного сканирования. Программное обеспечение сканера имеет возможность сохранения трехмерных данных на жестком диске компьютера для их повторного анализа в удобное время. Сбор объемных данных осуществляется методом последовательных двухмерных сканирований с последующей трехмерной разверткой. Объемные величины, установленные с помощью трехмерной эхографии, отличаются более высокой точностью и воспроизводимостью [1, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

Цель работы – повышение качества уточняющей диагностики гиперпластических процессов эндометрия у пациенток репродуктивного возраста путем использования такой современной ультразвуковой методики, как трехмерная эхография.

Методы

Под нашим наблюдением 90 женщин репродуктивного возраста, поступивших в гинекологическое отделение для раздельного диагностического выскабливания под контролем гистероскопии в плановом порядке с подозрением на гиперплазию эндометрия по данным трансвагинального ультразвукового исследования амбулаторно или по экстренным показаниям с обильными кровянистыми выделениями из половых путей. Перед проведением раздельного диагностического выскабливания нами произведено традиционное трансабдоминальное и трансвагинальное ультразвуковое обследование органов малого таза, а затем с помощью объемного ректо-вагинального датчика – трехмерная реконструкция матки (рис. 1). Ультразвуковое исследование проводилось на стационарном ультразвуковом сканере Accuvix V10 в комплекте мультимодальных трансабдоминальных и трансвагинальных объемных датчиков.

При помощи прикладной программы Virtual Organ Computeraided AnaLysis,

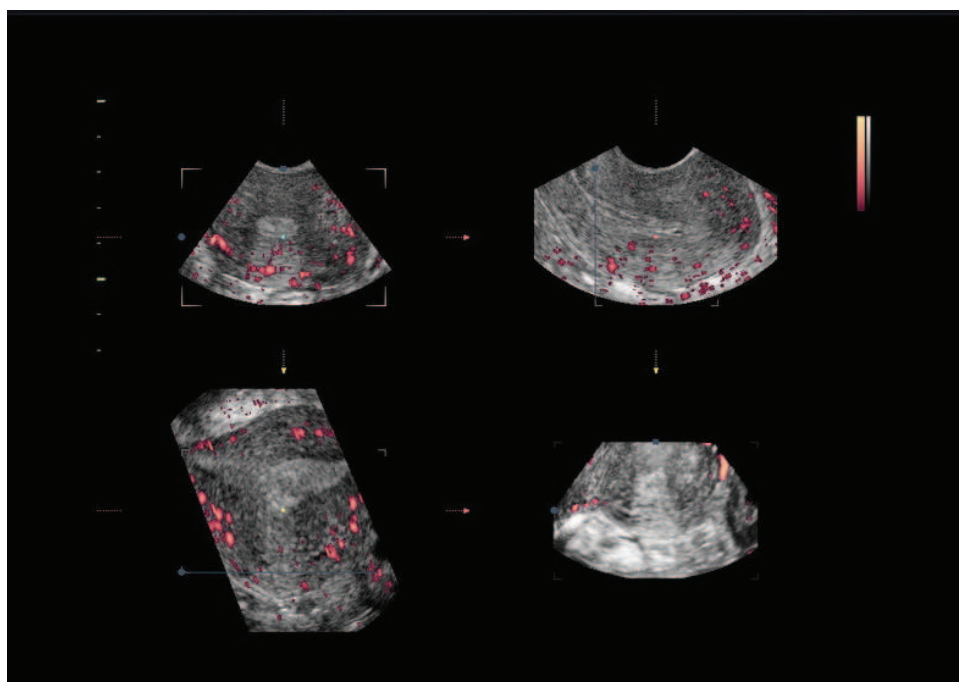


Рис. 1. Трехмерная реконструкция матки.

которой оснащены современные ультразвуковые сканеры, нами определен объем матки (рис. 2) и объем эндометрия (рис. 3).

После гистологического исследования ткани эндометрия, полученной при раздельном диагностическом выскабливании, пациентки были разделены нами на 2 группы. Основную группу составили 42 женщины репродуктивного возраста с простой гиперплазией эндометрия без ци-

тологической атипии. Контрольную группу составили 48 женщин репродуктивного возраста с пролиферативным эндометрием.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением прикладного программного пакета «Statistica 6.0» (StatSoft, Ink. 1994-2001), адаптированного для медико-биологических исследований. Интерпретация полученных результатов осуществлялась путем опре-

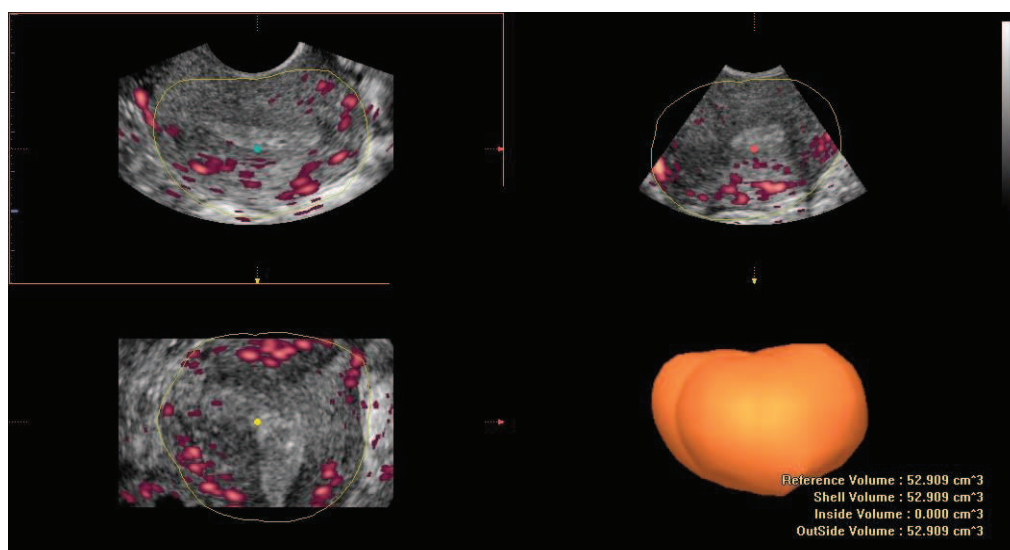


Рис. 2. Объем матки.



Рис. 3. Объем эндометрия.

деления их статистической значимости. Нами использованы параметрические и непараметрические методы анализа. Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При использовании описательной статистики определялись параметры: выборочное среднее (Mean (M)); среднее квадратическое отклонение (SD); медиана (Me), 25-й квартиль (25), 75-й квартиль (75). При сравнительном анализе рядов переменных, выраженных в интервальных шкалах, имеющих нормальное распределение, использован t-тест для независимых выборок (Критерий Стьюдента (t)). При сравнительном анализе рядов переменных, выраженных в интервальных шкалах, не имеющих нормального распределения, использован Манна-Уитни U-тест (критерий значимости Манна-Уитни (U)). Во всех случаях критическое значение уровня значимости принималось $p < 0,05$ (5%) [15].

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток основной группы составил 40,0 (37,0; 43,0) лет. Средний возраст пациенток контрольной группы составил 39,0 (36,0; 42,5) лет. Таким образом, группы сопоставимы по возрасту. Толщина эндометрия пациенток основной группы составила 7,19 (5,56; 10,00) мм. Толщина эндометрия женщин контрольной группы составила 5,23 (3,41; 7,33) мм, что достоверно ($p < 0,05$) ниже в сравнении с основной группой.

В плановом порядке в стационар среди пациенток основной группы поступило 29 (69,05%) женщин, в экстренном – 13 (30,95%) человек. Все пациентки контрольной группы поступили в стационар в плановом порядке.

Менструальная функция не нарушена у 40 (95,24%) пациенток основной группы и у 46 (95,83%) женщин контрольной группы.

Из перенесенных гинекологических заболеваний в основной группе заболевания шейки матки в анамнезе имели 38

женщин (90,48%), причем электрохирургическим методам лечения заболеваний шейки матки в анамнезе были подвергнуты 26 (61,90%) пациенток этой группы. Хронический сальпингоофорит в анамнезе отмечен у 21 женщины (50%) основной группы, хронический эндометрит – у 8 (19,05%) человек, бесплодие – у 7 (16,67%) женщин.

Из перенесенных гинекологических заболеваний в контрольной группе заболевания шейки матки в анамнезе имели 18 женщин (37,50%), что достоверно ($p < 0,00001$) ниже, чем в основной группе; электрохирургическим методам лечения заболеваний шейки матки в анамнезе были подвергнуты 13 (27,08%) пациенток этой группы, что достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем в основной группе. Хронический сальпингоофорит в анамнезе отмечен у 8 женщины (16,67%) контрольной группы, что достоверно ($p < 0,001$), чем в основной группе, хронический эндометрит – у 3 (6,25%) человек, бесплодие – у 7 (14,58%) женщин.

Таким образом, из приведенных нами данных видно, что у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в анамнезе достоверно чаще встречаются заболевания шейки матки и электрохирургические методы лечения заболеваний шейки матки, а также хронический сальпингоофорит.

Мы провели трехмерную реконструкцию матки при помощи прикладной программы Virtual Organ Computeraided AnaLysis. Автоматически был рассчитан объем органа. Объем матки пациенток основной группы составил 61,22 (48,84; 80,18) куб. см, объем матки женщин контрольной группы составил 46,45 (32,56; 76,37) куб. см. Достоверных различий между группами нами не получено ($p = 0,15$).

У всех женщин мы провели трехмерную реконструкцию эндометрия. Автоматически был рассчитан объем эндометрия. Объем эндометрия пациенток основной группы составил 3,8 (2,40; 5,67) куб. см, что достоверно ($p = 0,0001$) выше, чем объем эндометрия женщин контрольной

ной группы – 1,99 (1,07; 3,20) куб. см. А, значит, вычисление объема эндометрия может стать дополнительным диагностическим критерием гиперпластического процесса эндометрия. Необходимо отметить, что пациентки контрольной группы поступали в стационар с подозрением на гиперпластический процесс эндометрия в плановом порядке, основываясь на данных двухмерного ультразвукового сканирования, произведенного амбулаторно. Тогда как трехмерная реконструкция эндометрия с последующим вычислением его объема позволила поставить диагноз гиперпластического процесса эндометрия под сомнение в 75% случаев.

Очевидно, что трехмерная эхография позволяет произвести объемную реконструкцию объекта (включая нерегулярные структуры, такие, как эндометрий), при этом достаточно точно вычислить его объем. Кроме того, определенным удобством является способность в цифровой форме хранить объемные эхографические данные, которые в любое время могут быть восстановлены и изучены.

Статистически значимые положительные корреляционные взаимосвязи нами найдены между толщиной и объемом эндометрия ($R=0,4$; $p<0,05$), объемом матки и объемом эндометрия ($R=0,5$; $p<0,001$) у пациенток основной группы.

Такие же закономерности найдены нами в контрольной группе: статистически значимые положительные корреляционные взаимосвязи между толщиной и объемом эндометрия ($R=0,6$; $p<0,00001$), объемом матки и объемом эндометрия ($R=0,6$; $p<0,00001$).

Заключение

В анамнезе пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия достоверно чаще встречаются заболевания шейки матки, электрохирургические методы лечения заболеваний шейки матки, хронический сальпингоофорит.

Трехмерная реконструкция эндометрия является методикой, позволяющей с

более высокой вероятностью в сравнении с двухмерной эхографией установить диагноз гиперпластического процесса эндометрия, что имеет немаловажное значение для снижения необоснованных оперативных вмешательств у этого контингента больных.

Литература

1. Значение трехмерной эхографии для диагностики рака эндометрия / М.А. Чекалова [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – №2 (32). – С. 15-20.
2. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии / А.Е. Волков [и др.]; под общ. ред. А.Е. Волкова. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2006. – 480 с.
3. Белоусов, М.А. Трехмерная эхография полости матки / М.А.Белоусов, И.А. Озерская // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2003. – № 1. – С. 36–40.1.
4. Терегулова, Л.Е. Трансвагинальная эхография с использованием цветового доплеровского картирования у больных раком эндометрия / Л.Е. Терегулова // Ультразвуковая диагностика. – 1996. – № 4. – С. 21–23.7.
5. The diagnostic value of endometrial thickness and volume measurements by three-dimensional ultrasound in patients with postmenopausal bleeding / K. Gruboeck [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 1996. – №8. – P. 272–276.10.
6. Martins, W.P. Reliability and validity of tissue volume measurement by three-dimensional ultrasound: an experimental model / W.P. Martins // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 29. – P. 210–214.14.
7. Merce, L.T. Endometrial volume and vascularity measurements by transvaginal three-dimensional ultrasonography and power Doppler angiography in stimulated and tumoral endometria: intraobserver reproducibility / L.T. Merce // Gynec. Oncol. – 2006. – Vol. 100, № 3. – P. 544–550.15.
8. Трехмерная эхография в диагностике внутриматочной патологии у женщин с маточным кровотечением / В.Е. Гажонова [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. – № 4. – С. 40–47.2
9. Contrast sonography for uterine cavity assessment: A comparison of conventional two-dimensional with three-dimensional transvaginal ultrasound; a pilot study / G. Ayida [et al.] // Fertility and Sterility. – 1996. – Vol. 66, №5. – P. 848–850.9
10. Three-dimensional ultrasound for the assessment of uterine anatomy and detection of congenital anomalies: a comparison with

- hysterosalpingography and two-dimensional sonography / D. Jurcovic [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 1995. – № 5. – P. 238–240.11
11. Transvaginal three-dimensional ultrasound: Reproducibility of ovarian and endometrial volume measurements / A. Kyei-Mensah [et al.] // *Fertility and Sterility.* – 1996. – Vol. 66, № 5. P. – 718–722.13
 12. Цветовая доплерометрия в диагностике гиперпластических процессов и рака эндометрия / И.С. Сидорова [и др.] // *Медицинская визуализация.* – 2001. – № 2. – С. 88–93.
 13. Озерская, И.А. Атлас гинекологической ультразвуковой нормы / И.А. Озерская. – М.: Видар-М, 2010. – 225 с.
 14. Озерская, И.А. Физиологические изменения гемодинамики матки у женщин репродуктивного, пери- и постменопаузального периодов / И.А. Озерская [и др.] // *SonoAce-Ultrasound [Электронный ресурс].* – 2010. – №21. – Режим доступа: <http://www.medison.ru/si/art319.htm>. – Дата доступа: 27.08.2012.
 15. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.

Поступила 21.01.2013 г.

Принята в печать 04.03.2013 г.

Сведения об авторах:

Лысенко О.В. – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии УО «ВГМУ»,
Рождественская Т.А. - аспирант кафедры акушерства и гинекологии УО «ВГМУ».

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПО МАТЕРИАЛАМ СТАЦИОНАРНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ ВИТЕБСКОЙ ОБЛАСТИ И МИНСКА

РОЖДЕСТВЕНСКАЯ Т.А.*, СИЛЯВА В.Л.***, ЛУКЬЯНОВА Е.А.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»*

УЗ «6-я Городская клиническая больница», г. Минск**

Резюме. Проведен сравнительный анализ удельного веса и основной структуры экстрагенитальной патологии у беременных женщин по материалам родовспомогательных учреждений г. Витебска и Витебской области за период с 2007 по 2012 годы и УЗ «6-я Городская клиническая больница» г. Минска. Определено, что беременность у женщин в 73% случаев протекает на фоне экстрагенитальной патологии. Заболевания сердечно - сосудистой системы и гипертензивные состояния не имеют тенденции к снижению на протяжении последних лет. Наиболее перспективный путь решения проблемы – это квалифицированное и своевременное лечение и профилактика экстрагенитальной патологии у женщин репродуктивного возраста.

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

Abstract. The comparative retrospective analysis of the proportion and basic structure of extragenital pathology in pregnant women based on the materials of hospitals of the town of Vitebsk and Vitebsk region during the period from 2007 to 2012 and the 6th Clinical Hospital of Minsk was made. It has been established that in 73% of cases pregnancy in women was accompanied by extragenital pathology. The cardiovascular diseases and hypertensive conditions haven't any trend towards reduction over the last years. The most promising way to solve this problem is qualified and timely treatment and prevention of extragenital pathology in women of reproductive age.

Keywords: pregnancy, extragenital pathology, cardiovascular diseases.

Одним из важнейших направлений в развитии здравоохранения является обеспечение безопасного материнства и детства. Наибольшую актуальность эта проблема имеет в настоящее время, т.к. популяция здоровых женщин постоянно уменьшается, что приводит к росту перинатальной заболеваемости и смертности. Формирование патологии в перинатальном периоде в 99,5% случаев

связано с состояниями, возникающими во время беременности, в период родов и появляющимися к моменту рождения ребенка [1, 2]. Экстрагенитальная патология — многочисленная группа болезней или состояний, которые в различной степени влияют на показатели материнской и перинатальной смертности, частоту осложнений беременности, родов и послеродового периода, перинатальную заболеваемость [3]. Экстрагенитальная патология включает в себя большое количество различных заболеваний, которые в клинических целях делятся на значимую и незна-

Адрес для корреспонденции: 210035, г. Витебск, пр. Московский, д.68, кв. 19. Моб.тел.: +375 (33) 324-07-06 - Рождественская Татьяна Анатольевна.

чимую или малозначимую патологию. К малозначимым или незначимым видам экстрагенитальной патологии относятся те болезни или состояния, при которых показатели материнской и перинатальной смертности, частота осложнений беременности, родов и послеродового периода, перинатальная заболеваемость не отличаются от общепопуляционных. Иными словами, это такая патология, которая практически не влияет на течение и исход беременности, состояние плода и новорожденного. Значимая экстрагенитальная патология – это многочисленная группа болезней или состояний, которые в различной степени влияют на вышеуказанные показатели [3, 4]. Основная опасность экстрагенитальной патологии заключается в том, что она может стать причиной материнской смерти. Эксперты ВОЗ в издании «Что за цифрами? Исследование случаев материнской смертности и осложнений в целях обеспечения безопасности беременности» указывают основные причины материнской смертности:

Женщины не осознают необходимости получения помощи.

Женщины не уделяют должного внимания признакам, которые свидетельствуют о появлении серьезных проблем.

Структуры, которые оказывают соответствующую помощь, отсутствуют или недоступны (из-за отдаленности, высокой стоимости услуг или наличия социально-культурных барьеров).

Оказываемая помощь является неадекватной или фактически вредной.

Каковой ни являлась бы причина материнской смертности (непосредственно или же опосредованно связанная с акушерскими причинами) в основе ее происхождения лежит экстрагенитальная патология беременной женщины [4].

Диагностика экстрагенитальной патологии во время беременности претерпевает значительные трудности. Болезни довольно часто имеют атипичное течение, например клиническая картина хирургической патологии брюшной полости имеет «скрытое» течение. Необходимо отметить

также снижение точности и информативности многих методов обследования в период беременности, рост числа ложноположительных результатов исследований. Многие симптомы «маскируются» самой беременностью. Особую группу составляет вторичная экстрагенитальная патология, которая включает состояния, этиологически связанные с беременностью и, как правило, проходящие по ее окончании. В большинстве случаев известно, за счет каких анатомических, физиологических или биохимических изменений, присущих самой беременности, возникает то или иное состояние. Эта вторичность по отношению к беременности подчеркивается и в самих названиях этих состояний присутствием термина «беременность» или производного от него. Наиболее частые и наиболее значимые виды вторичной экстрагенитальной патологии: анемия беременных, гестационная гипертензия, гестационный диабет, гестационный пиелонефрит, тромбоцитопения беременных, холестатический гепатоз беременных (акушерский холестаз), острая жировая дистрофия печени, перипартальная кардиомиопатия, несахарный диабет беременных, дерматоз беременных (существует много вариантов ассоциированной с беременностью дермопатии, каждый из которых имеет свое название), гестационный гипертиреоз, глюкозурия беременных, гингивит беременных.

В определенной мере к этому списку можно отнести специфические послеродовые экстрагенитальные заболевания, поскольку в их этиологии основную роль играют изменения, развивающиеся во время беременности или в родах. Наиболее известны послеродовые тиреоидит, лимфоцитарный гипопизит и инфаркт гипофиза (синдром Шихана) [3].

Важно подчеркнуть, что все эти состояния – частые и редкие, смертельно опасные и прогностически благоприятные, влияющие на перинатальные потери и не влияющие – входят в компетенцию терапевта, специалиста по экстрагенитальной патологии. Нормы большинства

гематологических, биохимических, эндокринологических и других показателей имеют отличные показатели от общепринятых норм. Диагностические и лечебные возможности экстрагенитальной патологии во время беременности рассматриваются при обязательном учете их возможного воздействия на плод, зачастую многие современные методы диагностики и лечения потенциально опасны для плода. Применение некоторых диагностических методов сопряжено с высоким риском самопроизвольного прерывания беременности и повреждения плода (лечебные процедуры, выполняемые под постоянным рентгенологическим контролем, а также компьютерная томография, маммография, сцинтиграфические и другие методы исследования с использованием радиоизотопов). Следует отметить, что большая часть медикаментов, имеющих в арсенале врача, противопоказана согласно инструкциям по медицинскому применению во время беременности или в отдельные ее сроки.

Несмотря на большое количество трудностей, возникающих на этапе диагностики, подбора фармакотерапии, контроля акушерской ситуации и состояния плода у женщин с экстрагенитальной патологией, целостность взглядов, преемственность в оказании медицинской помощи и мультидисциплинарность позволят повлиять на исходы беременности и перинатальные потери [5].

Целью работы было изучить основную структуру экстрагенитальной патологии у беременных женщин по данным родовспомогательных учреждений г. Витебска, Витебской области, УЗ «6-я Городская клиническая больница» г. Минска за период 2007-2012 гг.

Методы

Проведен сравнительный ретроспективный анализ удельного веса и основной структуры экстрагенитальной патологии у беременных женщин по материалам родовспомогательных учреждений г. Витебска, Витебской области, УЗ «6-я Городская

клиническая больница» г. Минска за период 2007-2012 гг. Статистическая и аналитическая обработка полученного материала в ходе исследования проводилась с помощью пакета STATISTICA 6.

Результаты и обсуждение

По материалам родовспомогательных учреждений г. Витебска и Витебской области за последние 5 лет в 73% случаев беременность у женщин протекает на фоне экстрагенитальной патологии. Количество беременных женщин и родов 2007 г. составило 5677, возросло до 8619 в 2008 г., и сохранилось на стабильном уровне в последующие годы: 2009 г. – 8999 беременных женщин, 2010 г. – 8714 беременных женщин, 2011 г. – 8464 беременных женщин. Количество случаев экстрагенитальных заболеваний в 2007 г. составило 10633, в 2008 г. – 14030 случаев, в 2009 г. – 19048 случаев, в 2010 г. – 18895 случаев, в 2011 г. – 17852 случая (рис. 1). Анализируя данные, представленные на рисунке 1, важно отметить, что на фоне роста числа родов, наблюдается постоянный рост зарегистрированных случаев экстрагенитальной патологии у женщин репродуктивного возраста.

При рассмотрении основной структуры экстрагенитальной патологии, заболевания щитовидной железы в 2007 г. составили 946 случаев, в 2008 г. – 1024 случая, в 2009 г. – 1143 случая, в 2010 г. – 1022 случая, в 2011 г. – 775 случаев (рис. 2).

В 2007 г. выявлен 1501 случай инфекций мочеполовых путей, 1892 случая в 2008 г., 1859 случаев в 2009 г., 1927 случаев в 2010 г., 1954 случая в 2011 г. (рис. 2).

Болезни сердечно – сосудистой системы в 2007 г. составляли 576 случаев, в 2008 г. – 712 случаев, в 2009 г. – 985 случаев, в 2010 г. – 932 случая, в 2011 г. – 1100 случаев. Артериальная гипертензия в структуре сердечно – сосудистой патологии составила в 2007г. – 235 случаев, в 2008 г. – 381 случай, в 2009 г. – 398 случаев, в 2010 г. – 350 случаев, в 2011 г. – 246 случаев (рис. 2).

Анемия беременных выявлялась в 2007 г. в 1636 случаях, в 2008 г. – в 1930 слу-

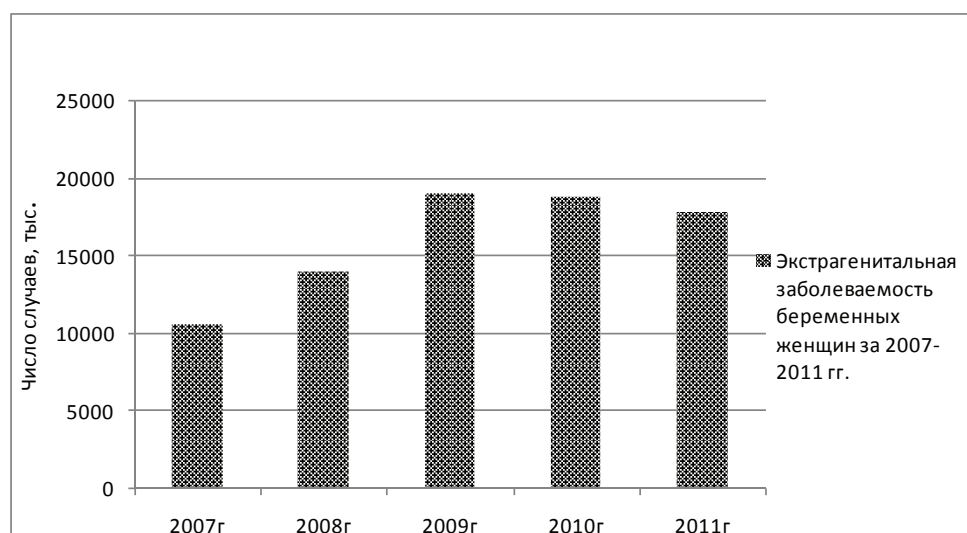


Рис. 1. Экстрагенитальная заболеваемость беременных женщин г. Витебска и Витебской области за 2007-2011 гг.

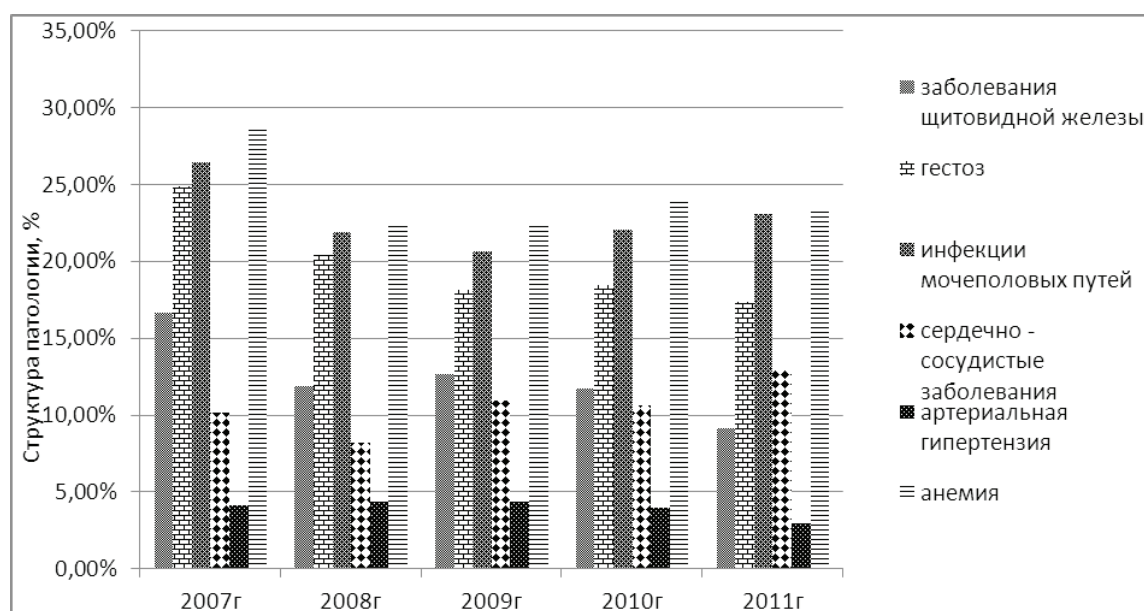


Рис. 2. Основная структура экстрагенитальной патологии беременных женщин г. Витебска и Витебской области за 2007-2011 гг.

чаях, в 2009 г. – в 2018 случаях, в 2010 г. – в 2102 случаях и в 2011 г. – в 1968 случаях (рис. 2).

Число беременностей, осложненных гестозом, в 2007 г. составило 1417, в 2008 г. – 1760, в 2009 г. – 1632, в 2010 г. – 1609, в 2011 г. – 1474 (рис. 3).

В структуре сердечно – сосудистой заболеваемости на долю врожденной па-

тологии в 2007 г. приходилось 576 случаев, в 2008 г. – 712 случаев, в 2009 г. – 90 случаев, в 2010 г. – 103 случая и в 2011 г. – 112 случаев. Рост данного вида патологии не связан с тем, что произошло увеличение частоты выявления пороков сердца, увеличение этого показателя связано с возрастанием выявления так называемых малых аномалий развития сердца.

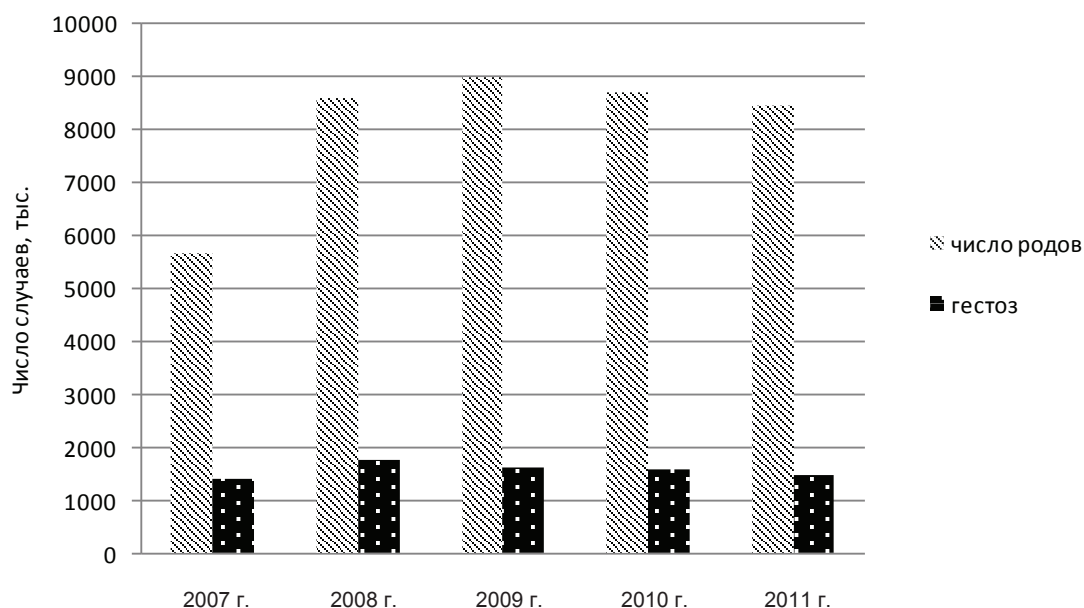


Рис. 3. Частота беременностей, осложненных гестозом у беременных женщин г. Витебска и Витебской области за 2007-2011 гг.

Как следует из информации, представленной на рисунках, за последние 5 лет отмечается уменьшение частоты выявления патологии щитовидной железы у беременных женщин. Достигнуты очевидные успехи в диагностике, лечении и профилактике анемии беременных, на что указывает положительная динамика числа выявленных случаев анемии с 2008 по 2011 гг. Анализ показывает, что в 2007 г. 24,9% беременностей осложнялись гестозом, тогда как в 2011 г. данный показатель снизился до 17,4%. Заболеваемость инфекциями мочеполовой системы имела положительную тенденцию к снижению, но в 2011 г. вновь достигла исходного уровня. Заболевания сердечно-сосудистой системы и артериальная гипертензия не имеют тенденции к снижению за последние 5 лет: так, патология сердечно-сосудистой системы составляет 12% в структуре экстрагенитальной патологии, артериальная гипертензия имеет место в 4% случаев.

Интересным представляется сопоставить полученные данные со структурой экстрагенитальной патологии в УЗ «6-я Городская клиническая больница» г. Минска. По данным областной статистики, в Витебской области за 2012 г. зарегистрировано 12752 родов, из них гестозом осложнились 1544 (12,11%) беременностей, артериальная гипертензия имела место в 310 (2,44%) случаях, инфекции мочеполовой системы зарегистрированы в 1892 (14,84%) случаях, патология щитовидной железы была выявлена у 1105 (8,66%) женщин. В УЗ «6-я Городская клиническая больница» г. Минска родоразрешено 5604 женщины, из них гестоз диагностирован в 540 (9,63%) случаях, инфекции мочеполовой системы зарегистрированы в 1157 (21,65%) $p < 0,05$ случаях, артериальная гипертензией диагностирована у 540 (9,64%) $p < 0,05$ женщин, патологии щитовидной железы выявлено в 434 (7,44%) случаях (рис. 4). Увеличение процента сопутствующей экстрагенитальной патологии, в частности артериальной гипертензии, на наш взгляд, возможно связано с особенностями проживания в многомиллионных городах.

Заключение

Распространенность сердечно – сосудистых заболеваний и гипертензивного синдрома у беременных женщин не имеет тенденции к снижению в последнее пятилетие.

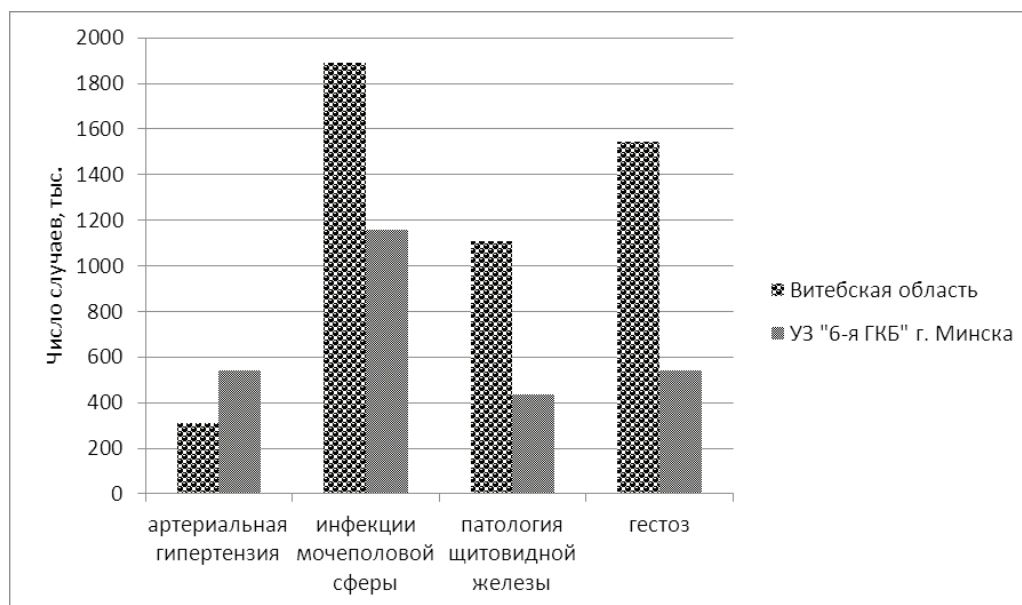


Рис. 4. Основная структура экстрагенитальной патологии беременных женщин Витебской области и УЗ «6-я Городская клиническая больница» г. Минска за 2012 г.

Наиболее перспективный путь решения проблемы – это квалифицированное и своевременное лечение экстрагенитальной патологии.

Необходимо совершенствовать диагностику, лечение и ведение беременности у женщин с артериальной гипертензией, т.к. решение данных задач позволит улучшить исходы гестации и таким образом повлиять на демографические показатели и снизить финансовые затраты в здравоохранении.

Литература

1. Батман, Ю.А. Перинатальная диспансеризация плода / Ю.А. Батман // Новости медицины и фармации. Гинекология, перинатология (тематический номер).— 2008.— № 253.— С. 38–45.
2. Шехтман, М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М.М. Шехтман. – М.: Триада – X, 2005. – 816 с.
3. Медведь, В.И. Основные вопросы экстрагенитальной патологии (Часть I). Материнская смертность от экстрагенитальной патологии: ошибки и уроки / В.И. Медведь // Мед. аспекты здоровья женщины.— 2011.— № 6.— С. 11–18.
4. Медведь, В.И. Основные вопросы экстрагенитальной патологии (Часть II). Материнская смертность от экстрагенитальной патологии: ошибки и уроки / В.И. Медведь // Мед. аспекты здоровья женщины.— 2011.— № 7. — С. 6-10.
5. Медведь, В.И. Основные вопросы экстрагенитальной патологии (Часть III). Тактика ведения беременности при экстрагенитальной патологии / В.И. Медведь // Мед. аспекты здоровья женщины.— 2011.— № 8. — С. 13-20.

Поступила 25.01.2013 г.

Принята в печать 04.03.2013 г.

Сведения об авторах:

Рождественская Т.А. - аспирант кафедры акушерства и гинекологии УО «ВГМУ»,
 Силява В.Л. – заместитель главного врача по акушерству и гинекологии УЗ «6-я Городская клиническая больница», г. Минск,
 Лукьянова Е.А. - врач ультразвуковой диагностики УЗ «6-я Городская клиническая больница», г. Минск.

© ФОМИНА М.П., 2013

ОСОБЕННОСТИ ОБЪЁМНОГО ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКА ПРИ АНОМАЛЬНОМ ПРИКРЕПЛЕНИИ ПУПОВИНЫ

ФОМИНА М.П.

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

Резюме. Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей объёмного плацентарного кровотока при аномальном прикреплении пуповины (краевое, оболочечное) на основе применения 3D энергетического доплеровского картирования. 3D энергетическое доплеровское картирование плацентарного кровотока с определением его параметров (индекс васкуляризации и кровотока, поточно-васкуляризационный индекс) выполнили у 95 беременных с краевым прикреплением пуповины, у 14 пациенток с оболочечным прикреплением пуповины и в 144 случаях при центральном и парацентральном прикреплении пуповины при одноплодной беременности в 18-22 и 28-34 недели. Результаты исследования показали, что аномальное приращение пуповины в 18-22 недели беременности характеризуется гиповаскуляризацией плацентарного ложа, нарушением вертикального гетероморфизма плаценты. Диагностика краевого приращения пуповины во II триместре беременности предусматривает возможность эффективной терапии нарушений маточно-плацентарного кровотока, тогда как выявление оболочечного приращения пуповины предопределяет неэффективность лекарственной терапии нарушений маточно-плацентарного кровотока у таких пациенток.

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

Abstract. The purpose of this study was to determine the features of volumetric placental blood flow in abnormal umbilical cord insertion (marginal, velamentous) using 3D power Doppler ultrasound. 3D power Doppler ultrasound of placental blood flow with the determination of its parameters (vascularization index, blood flow index, flow vascularization index) was performed in 95 pregnant women with marginal umbilical cord insertion, in 14 patients with velamentous umbilical cord insertion and in 144 cases with the central and paracentral umbilical cord insertion in single pregnancies at 18-22 and 28-34 weeks. The results of the research have shown that the abnormal umbilical cord insertion at 18-22 weeks of pregnancy is characterized by reduced placental vasculature, vertical placental heteromorphism disturbances. The diagnosis of marginal umbilical cord insertion in the second trimester of pregnancy promotes effective therapy of abnormal uteroplacental blood flow, whereas the detection of velamentous umbilical cord insertion predetermines ineffective drug therapy of abnormal uteroplacental blood flow in such patients.

Keywords: placental blood flow, 3D Power Doppler ultrasound, abnormal umbilical cord insertion.

Местом приращения пуповины в норме считают центральную и парацентральную области плацентарного диска [1]. Нарушение топогра-

фической ориентации эмбриона в зародышевом мешке и асимметричное развитие плаценты могут сопровождаться формированием аномальных вариантов приращения пуповины (краевое, оболочечное) [1].

Проблема аномального приращения пуповины к плаценте связана с увеличением уровня перинатальной заболеваемости и смертности при данной патологии [2]. К краевому приращению пуповины

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ПК. Тел.: 8 (0212) 27-23-51, e-mail: maryna-fomina@yandex.ru – Фомина Марина Петровна.

относят вариант, когда место прикрепления локализуется в пределах 2 см от края плаценты [3]. Краевое прикрепление пуповины встречается в 7% случаев и ассоциировано с синдромом задержки роста плода, преждевременными родами [4]. В случае оболочечного типа прикрепления сосуды пуповины проходят в хорио-амниотических оболочках, достигая плаценты. Частота оболочечного прикрепления пуповины при одноплодных беременностях достигает 1,1%, тогда как при многоплодии – до 8,7 – 16% [2]. Этот вариант аномального прикрепления пуповины ассоциирован с маловесными плодами, низкой оценкой новорождённых по шкале Апгар, врождёнными пороками у плода (врождённые пороки сердца, атрезия пищевода, обструктивные уродатии, spina bifida) [4].

Варианты аномального прикрепления пуповины вызывают ремоделирование сосудов плаценты, а в связи с этим влияют на распределение маточно-плацентарного кровотока. Этот процесс, известный как трофотропизм, может вызывать изменения места прикрепления пуповины к плаценте на протяжении всей беременности [5].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей объёмного плацентарного кровотока при аномальном прикреплении пуповины (краевое, оболочечное) на основе применения 3D энергетического доплеровского картирования.

Методы

Обследовано 253 пациентки с одноплодной маточной беременностью в возрасте 18 – 40 лет, которые были подразделены на 3 группы по результатам макроскопического исследования последа. Группу А составили женщины с краевым прикреплением пуповины к плаценте (n=95), группа В включала пациенток с оболочечным прикреплением пуповины (n=14). В группу С вошли пациентки, имеющие центральное и парацентральное прикрепление пуповины к плаценте (n=144).

Всем пациенткам в 18-22 и 28-34 недели гестации проведено трансабдоминальное 2D ультразвуковое исследование плода с доплерометрией (маточные артерии, артерия пуповины), а также 3D энергетическое доплеровское картирование кровотока в плаценте на аппарате Voluson 730 Expert (GE Healthcare) специализированным трёхмерным датчиком RAB 2-5L. Степень нарушения маточно-плацентарного кровотока в сосудах оценивали на основании полученных индексов резистентности по данным 2D доплеровского картирования согласно нормативным таблицам [6] в соответствии с классификацией нарушений маточно-плацентарного кровотока [7].

У всех пациенток, включенных в исследование, плацента локализовалась по передней стенке матки, что делало доступными для ультразвукового исследования все её зоны. Для стандартизации исследования, учитывая горизонтальный и вертикальный гетероморфизм плаценты, объёмный кровоток изучали в 5 зонах (центральная, две парацентральные и две краевые зоны плацентарного диска) децидуо-миометриальной области (область ложа плаценты до 1 см вглубь миометрия) и плаценты [8]. В результате у каждой пациентки получали 10 гистограмм, компьютерная обработка которых в программе Vocal (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis) позволяла получить следующие параметры: 1) индекс васкуляризации (VI), который отражает процентное содержание сосудистых элементов в интересующем объёме ткани; 2) индекс кровотока (FI), показывающий количество клеток крови, транспортируемых в момент исследования, т.е. интенсивность кровотока; 3) поточно-васкуляризационный индекс (VFI), который отражает информацию о количестве крови, проходящей через данный объём.

Гистоморфологическое исследование последов проводилось по стандартной методике формалиновой фиксации. Приготовленные из парафиновых блоков срезы окрашивали традиционными гисто-

логическими окрасками (гематоксиин, эозин).

Статистический анализ выполняли на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ SPSS v11.5 StatSoft Statistica v6.0. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием методов непараметрической статистики. Характеристики выборок представлены в виде медианы (Me) и квартилей [25%-75%]. Для оценки межгрупповых различий значений клинических параметров применяли U-критерий Манна-Уитни и χ^2 -квадрат. Коэффициент корреляции Спирмена (r) использовали для определения зависимостей между показателями. Для всех видов анализа статистически достоверными считали значения при $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$.

Результаты и обсуждение

Группы А и В в отличие от группы С характеризовались увеличением частоты отягощённого акушерско-гинекологического анамнеза (привычное невынашивание, медицинские аборт, послеоперационный рубец на матке) до 31,2% случаев в отличие от 19,4% ($p = 0,03$), что предполагает роль маточного фактора, а именно недостаточной секреторной трансформации и кровоснабжения эндометрия в реализации нарушения имплантации и плацентации [9].

Течение настоящей беременности в III триместре, роды и перинатальный период в группе А в сравнении с группой С характеризовались синдромом задержки роста плода (38,9% против 9,7%, $p = 0,0001$), предлежанием плаценты (9,5% против 2,8%, $p = 0,03$), самопроизвольными преждевременными родами (7,4% против 0%, $p = 0,001$), наличием пороков развития у плода (9,5% против 0,7%, $p = 0,001$), перинатальным гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы (43,2% против 18,1%, $p = 0,0001$).

В группе В в отличие от группы С III триместр настоящей беременности, роды и перинатальный период характеризовались синдромом задержки роста плода

(42,9%, $p = 0,0005$), пороками развития у плода (14,3%, $p = 0,0005$), перинатальным гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы (78,6%, $p = 0,0001$).

В исследуемых группах при ультразвуковом исследовании в В-режиме место прикрепления пуповины было установлено в 68,8% случаев, причём в 62,5% - в 18-22 недели гестации. Дополнительное применение 3D энергетического доплеровского картирования позволило увеличить процент выявления места прикрепления пуповины до 92,9%. Визуализация места прикрепления пуповины была затруднена в III триместре беременности.

Цветовое доплеровское картирование с доплерометрией в группе С выявило нарушение маточно-плацентарного кровотока Ia степени в 34,0% случаев (увеличение индекса резистентности в маточных артериях выше 95% для соответствующего срока гестации), II степени (одновременное увеличение индекса резистентности в маточных артериях и артерии пуповины выше 95% для соответствующего срока гестации) – в 2,1%, III степени (критический кровоток в артерии пуповины с нулевым диастолическим компонентом) – в 1,4%. В группе А и В нарушение маточно-плацентарного кровотока Ia степени регистрировали в 37,9% и 35,7%, II степени в 2,1% и 0%, III степени – в 4,2% и 14,3% случаев соответственно.

Аномальное прикрепление пуповины (краевое, оболочечное) во II триместре беременности характеризуется гиповаскуляризацией плацентарного ложа со снижением индексов васкуляризации (VI, VFI) в 3,7 раза ($p < 0,05$) (табл. 1).

Напротив, во II триместре индексы васкуляризации (VI, VFI) плаценты возрастают в 5 раз ($p < 0,05$) в маргинальной зоне в месте краевого прикрепления пуповины, тогда как при оболочечном прикреплении пуповины в краевой зоне плаценты в 1,7 раза ($p < 0,05$) увеличивается интенсивность кровотока (табл. 2).

Васкуляризация ворсин плаценты и плацентарного ложа в центральной и па-

Таблица 1
Значения индексов объёмного кровотока в области плацентарного ложа в исследуемых группах в 18 – 22 недели

Индексы объёмного кровотока	Группа А (n = 95)				Группа В (n = 14)				Группа С (n = 144)			
	Зоны плацентарного ложа											
	Централь- ная	Парацент- ральная	Краевая в зоне при- крепления пуповины	Краевая	Централь- ная	Парацент- ральная	Краевая	Централь- ная	Парацент- ральная	Краевая		
Индекс васкуляри- зации, %	21,2 [14,0;23,3]*	12,7 [11,5;13,2]^	63,9 [46,5;65,3]	16,8 [15,9;27,5]	14,5 [13,8;18,4]*	15,0 [14,1;28,8]^	8,9 [6,7;27,6]*	60,8 [35,5;80,4]	57,3 [38,5;76,1]	37,9 [21,1;52,3]		
Индекс кровотока	47,9 [41,9;52,4]	62,4 [47,7;67,0]	63,5 [56,2;66,1]	63,4 [61,0;67,5]*	45,5 [37,3;52,9]	51,3 [49,3;57,8]	55,7 [47,2;59,4]	64,2 [51,2;69,4]	60,6 [54,0;65,4]	51,1 [44,4;56,5]		
Поточно- васкуляри- зационный индекс	12,0 [7,2;12,1]*	5,6 [5,5; 9,0]*	31,2 [30,1;38,5]	10,8 [10,3;11,2]	6,3 [4,9;9,5]*	8,7 [7,2;17,2]^	4,5 [3,9;14,2]*	36,3 [21,1;56,1]	36,0 [19,9;47,4]	18,7 [9,3;29,5]		

Примечание: достоверность различий с группой С (*p<0,05; ^p<0,01) по U-критерию.

Таблица 2
Значения индексов объёмного кровотока в плаценте в исследуемых группах в 18 – 22 недели

Индексы объёмного кровотока	Группа А (n = 95)			Группа В (n = 14)					Группа С (n = 144)			
	Зоны плаценты											
	Центральная	Парацентральная	Краевая в зоне прикреплении пуповины	Краевая	Центральная	Парацентральная	Краевая	Центральная	Парацентральная	Краевая		
Индекс васкуляризации, %	10,6 [7,3;12,4]	7,9 [3,1;8,8]	26,4 [17,6;35,9]*	12,1 [6,4;12,2]	9,2 [6,5;14,9]	10,6 [9,2;11,2]	11,7 [6,8;16,1]	8,3 [4,6;16,8]	10,3 [5,2;20,8]	7,1 [2,8;10,2]		
Индекс кровотока	40,9 [40,7;45,3]	40,0 [34,6;40,2]	47,0 [41,9;54,0]	35,4 [35,2;37,9]	39,5 [37,7;42,7]	42,4 [41,3;43,4]	41,9 [39,4;45,0]*	38,3 [36,9;45,3]	39,1 [36,6;44,6]	36,2 [32,7;40,5]		
Поточно-васкуляризационный индекс	4,3 [3,0;5,7]	3,5 [1,0;4,0]	16,0 [9,7;18,7]*	4,3 [2,3;4,6]	3,4 [2,6;5,9]	4,5 [3,8;5,0]	5,8 [2,7;6,9]*	3,2 [1,7;7,3]	4,3 [2,2;7,3]	2,6 [0,8;3,9]		

Примечание: достоверность различий с группой С (*p<0,05) по U-критерию.

рацентральных зонах выше, чем в краевых отделах в 18 – 22 недели в группе С и в 28 – 34 недели беременности во всех исследуемых группах ($p > 0,05$), свидетельствуя о том, что центральная и парацентральные зоны плаценты являются функционально важными отделами плаценты. Напротив, в группах с аномальным прикреплением пуповины во II триместре гестации выявлены разнонаправленные изменения васкуляризации ворсин плаценты и плацентарного ложа в центральных, парацентральных и краевых зонах, что свидетельствует о нарушении вертикального гетероморфизма плаценты (табл. 3 и 4). Не выявлено достоверных различий между исследуемыми группами по индексам объёмного кровотока в области плацентарного ложа и в плаценте в III триместре беременности.

Выявлены положительные корреляционные связи показателей объёмного кровотока (VI, FI, VFI) между областью плацентарного ложа и плацентой в группе А в 18 – 22 недели, что свидетельствует об однонаправленном увеличении интенсивности материнского кровотока и кровотока в межворсинчатом пространстве плаценты (табл. 5).

В то же время в подгруппе В в 18 – 22 недели и во всех исследуемых группах в 28 – 34 недели гестации не обнаружено значимых корреляционных взаимосвязей между параметрами объёмного кровотока (VI, FI, VFI) плацентарного ложа и плаценты (табл. 6). В этой ситуации возрастание интенсивности материнского кровотока не влечёт за собой идентичного изменения кровотока в межворсинчатом пространстве плаценты, что препятствует эффективному использованию лекарственной терапии в коррекции нарушений маточно-плацентарного кровотока в случае диагностики оболочечного прикрепления пуповины во II триместре гестации.

При гистологическом исследовании плаценты не обнаружено различий по частоте воспалительных изменений (базальный децидуит, интервиллузит, виллузит) между группами А, В и С (25,3%, 28,6% и 18,1%, $p > 0,05$). В группах А и В досто-

верно чаще, чем в группе С, в плаценте выявляли инфаркты (28,4% против 10,4%, $p = 0,0003$), интервиллезные тромбы (10,1% против 0,7%, $p = 0,0006$), кровоизлияния в базальной пластинке (33,0% против 13,9%, $p = 0,0004$). Это свидетельствует о том, что ведущим преморбидным фактором плацентарных нарушений при аномальном прикреплении пуповины является расстройство кровообращения в сосудах последа.

Заключение

Аномальное прикрепление пуповины (краевое, оболочечное) в 18-22 недели беременности характеризуется гиповаскуляризацией плацентарного ложа со снижением индексов васкуляризации (VI, VFI) в 3,7 раза ($p < 0,05$), нарушением вертикального гетероморфизма плаценты в виде разнонаправленных изменений индекса васкуляризации ворсин в её центральных, парацентральных и краевых зонах.

Однонаправленное увеличение показателей объёмного кровотока (VI, FI, VFI) в области плацентарного ложа и кровотока в межворсинчатом пространстве плаценты при краевом прикреплении пуповины в 18-22 недели предусматривает возможность проведения эффективной терапии нарушения маточно-плацентарного кровотока во II триместре беременности у таких беременных.

Оболочечное прикрепление пуповины ассоциировано с отсутствием корреляционных взаимосвязей между параметрами объёмного кровотока (VI, FI, VFI) плацентарного ложа и плаценты во II и III триместре беременности. Это предопределяет неэффективность лекарственной терапии нарушений маточно-плацентарного кровотока у таких пациенток.

Литература

1. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патология последа. – СПб.: ГРААЛЬ, 2002. – 448 с.
2. Prenatal detection of velamentous insertion of the umbilical cord: a prospective color Doppler ultrasound study / W. Sepulveda [et al.] //

Таблица 3
Значения индексов объёмного кровотока в области плацентарного ложа в исследуемых группах в 28 – 34 недели

Индексы объёмного кровотока	Группа А (n = 95)					Группа В (n = 14)					Группа С (n = 144)				
	Зоны плацентарного ложа														
	Централь- ная	Пара- центрально- ная	Краевая в зоне при- крепления пуповины	Краевая	Централь- ная	Пара- центрально- ная	Краевая	Централь- ная	Пара- центрально- ная	Краевая	Централь- ная	Пара- центрально- ная	Краевая		
Индекс васкуляризации, %	21,7 [5,9;34,7]	19,6 [5,0;30,4]	15,0 [3,3;27,4]	12,9 [3,4;29,1]	14,3 [13,2;19,0]	18,7 [11,8;27,3]	8,8 [8,0;9,8]	17,9 [8,9;37,2]	16,9 [8,0;35,9]	11,7 [5,2;29,2]					
Индекс кровотока	48,3 [37,4;56,1]	46,4 [38,2;58,8]	46,9 [38,4;55,9]	45,7 [40,5;55,8]	46,0 [38,1;53,0]	57,4 [54,3;57,6]	49,6 [48,1;51,0]	50,4 [42,8;57,5]	48,4 [40,8;55,8]	47,2 [39,3;55,6]					
Поточно-васкулярно-зационный индекс	12,0 [2,3;17,9]	10,0 [2,1; 16,4]	7,0 [1,6;15,7]	7,0 [2,1;16,1]	6,3 [4,9;9,5]	8,4 [5,9;15,3]	8,0 [3,9;18,6]	8,9 [4,2;17,4]	8,4 [3,5;17,7]	5,5 [2,3;14,2]					

Примечание: достоверность различий с группой С (*p<0,05; ^p<0,01) по U-критерию.

Таблица 4
Значения индексов объёмного кровотока в плаценте в исследуемых группах в 28 – 34 недели

Индексы объёмного кровотока	Группа А (n = 95)			Группа В (n = 14)			Группа С (n = 144)			
	Зоны плаценты									
	Централь- ная	Пара- центрально- ная	Краевая в зоне прикреп- ления пупо- вины	Краевая	Централь- ная	Пара- центрально- ная	Краевая	Централь- ная	Пара- центрально- ная	
Индекс васку- ляризации, %	8,6 [5,4;12,7]	8,5 [4,4;13,5]	8,3 [3,9;12,9]	7,3 [4,2;13,2]	9,6 [7,1;13,4]	9,3 [9,2;12,9]	8,4 [6,1;11,8]	10,1 [6,9;16,9]	10,2 [6,8;17,2]	8,0 [4,3;13,4]
Индекс кровотока	41,8 [39,1;44,2]	42,1 [39,3;45,3]	41,5 [37,2;46,0]	41,2 [36,8;46,0]	40,8 [39,3;44,5]	43,3 [41,3;43,4]	45,9 [44,4;47,6]	41,4 [37,2;45,8]	41,7 [38,0;45,3]	39,7 [35,8;44,9]
Поточно-ва- скуляризации- онный индекс	3,6 [2,2;5,9]	3,7 [1,9;6,2]	3,6 [1,4;5,8]	2,8 [1,9;6,8]	3,9 [2,1;5,3]	3,6 [2,8;5,6]	3,5 [2,3;7,1]	4,6 [3,0;7,4]	4,4 [2,7;7,3]	3,3 [1,7;5,9]

Примечание: достоверность различий с группой С (*p<0,05) по U-критерию.

Таблица 5

Показатели корреляционных связей между индексами объёмного кровотока в плаценте и в области плацентарного ложа в исследуемых группах в 18 – 22 недели беременности

Коэффициент корреляции индексов кровотока в плаценте и в области ложа плаценты	Группа А (n = 95)			Группа В (n = 14)			Группа С (n = 144)		
	Зоны плацентарного ложа и плаценты								
	Центральная	Пара-центральная	Краевая в зоне прикрепления пуповины	Краевая	Центральная	Пара-центральная	Краевая	Центральная	Пара-центральная
Коэффициент корреляции VI	r = 0,84^	r = 0,68	r = 0,77^	r = 0,90^	r = -0,13**	r = 0,39	r = 0,14	r = 0,60	r = 0,67
Коэффициент корреляции FI	r = 0,84^	r = 0,78^	r = 0,33	r = -0,21^	r = 0,12	r = 0,15	r = 0,41	r = 0,45	r = - 0,04
Коэффициент корреляции VFI	r = 0,85^	r = 0,67	r = 0,24	r = 0,08	r = - 0,16*	r = 0,35	r = 0,04	r = 0,54	r = 0,52
									r = 0,39
									r = 0,30
									r = 0,29

Примечание: достоверность различий между коэффициентами корреляции индексов объёмного кровотока в плаценте и в области ложа плаценты (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, $\wedge p < 0,001$).

Таблица 6

Показатели корреляционных связей между индексами объёмного кровотока в плаценте и в области плацентарного ложа в исследуемых группах в 28 – 34 недели беременности

Коэффициент корреляции индексов кровотока в плаценте и в области ложа плаценты	Группа А (n = 95)			Группа В (n = 14)			Группа С (n = 144)		
	Зоны плацентарного ложа и плаценты								
	Центральная	Пара-центральная	Краевая в зоне прикрепления пуповины	Краевая	Центральная	Пара-центральная	Краевая	Центральная	Пара-центральная
Коэффициент корреляции VI	r = 0,45	r = 0,43	r = 0,40**	r = 0,57	r = 0,03	r = 0,26	r =0,16*	r = 0,56	r = 0,52
Коэффициент корреляции FI	r = 0,02	r = 0,10	r = 0,06	r = 0,26	r = 0,16	r = 0,21	r = 0,19	r = 0,09	r = 0,04
Коэффициент корреляции VFI	r = 0,44	r = 0,38	r = 0,33**	r = 0,50	r = 0,12	r = 0,05	r = 0,13	r = 0,44	r = 0,38
									r = 0,59

Примечание: достоверность различий между коэффициентами корреляции индексов объёмного кровотока в плаценте и в области ложа плаценты (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$).

- Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol.21. – P.564 – 569.
3. Sonographic prenatal diagnosis of marginal placental cord insertion: clinical importance / C.C. Liu [et al.] // Ultrasound Med. – 2002. – Vol.21. – P.627 – 632.
 4. Reddy, V.M. Variation of placental attachment of umbilical cord / V.M. Reddy, S.P. Geetha, V.K. Nim // J. Anat. Soc. India. – 2012. – Vol.61 (1). – P. 1 – 4.
 5. Emerson, L.L. Velamentous cord insertions / L.L. Emerson // J. Diagn. Med. Sonography. – 2002. – Vol.18. – N.5. – P. 313 – 316.
 6. Ультразвуковая фетометрия: справочные таблицы и номограммы / М.В. Медведев и [др.]. – М.: Реал Тайм, 2010. – 60 с.
 7. Медведев, М.В. Допплерография в акушерстве / М.В. Медведев, А. Курьяк, Е.В. Юдина. – М.: РАВУЗДПГ, Реальное время, 1999. – 160 с.
 8. Is three-dimensional power Doppler ultrasound useful in the assessment of placental perfusion in normal and growth-restricted pregnancies? / C. Guiot [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2008. – N31. – P. 171 – 176.
 9. Оразмурадов, А.А. Плацентарная недостаточность: реалии и перспективы / А.А. Оразмурадов, С.В. Апресян, В.Е. Радзинский. – М.: StatusPraesens, 2009. – 32 с.

Поступила 25.01.2013 г.

Принята в печать 04.03.2013 г.

Сведения об авторах:

Фомина М.П. – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и переподготовки кадров УО «ВГМУ».

© МАРОЧКОВ А.В., 2013

РАЗВИТИЕ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АБДОМИНАЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ С МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ ЭНДОТРАХЕАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИЕЙ

МАРОЧКОВ А.В.

УЗ «Могилевская областная больница», г. Могилев

Резюме. Целью настоящего исследования было определить частоту развития и возможности прогнозирования послеоперационных когнитивных расстройств (ПОКР) после многокомпонентной сбалансированной эндотрахеальной анестезии.

Проспективное, рандомизированное исследование, в которое было включено 60 женщин в возрасте от 40 до 80 лет. Им выполнялась лапароскопическая холецистэктомия под общей многокомпонентной сбалансированной эндотрахеальной анестезией пропофолом, фентанилом и севофлураном. Оценку когнитивной функции проводили с помощью шкалы MMSE дважды (за 1 сутки до анестезии и через 20-24 часа после неё). В зависимости от результатов повторного опроса пациенты были разделены на 2 группы: пациенты без наличия ПОКР (нет снижения баллов по шкале MMSE или снижение на 1 балл) и пациенты с ПОКР (снижение более чем на 1 балл).

ПОКР были выявлены у 6 (15%) пациентов. При сравнении 2 групп имелось отличие только по возрасту: в 1 группе – $54,1 \pm 12,5$ лет, во 2-ой – $66,2 \pm 11,4$. Так же между группами имелось достоверное отличие по числу баллов MMSE, набранных пациентами до операции: в 1 группе было $28,4 \pm 1,5$ в сравнении со 2 группой – $25,5 \pm 1,3$ ($p=0,05$). Логистический регрессионный анализ выявил в качестве предиктора наступления ПОКР только число баллов по шкале MMSE до анестезии.

Частота развития ПОКР у женщин в возрасте старше 40 лет после общей анестезии в абдоминальной хирургии составила 15%. Независимым фактором, влияющим на частоту развития ПОКР, является число баллов, набранных по шкале MMSE.

Ключевые слова: когнитивные расстройства, анестезия, шкала MMSE.

Abstract. The aim of this study was to determine the incidence and predictability of postoperative cognitive disorders (POCD) after multicomponent balanced endotracheal anesthesia.

A prospective, randomized study, which included 60 women at the age of 40 - 80 years, who underwent laparoscopic cholecystectomy under general multicomponent endotracheal anesthesia with propofol, fentanyl and sevoflurane was conducted. One day before and 20-24 hours after the anesthesia, these patients were subjected to a neuropsychological test (we used the Mini Mental State Examination (MMSE)). On the basis of the MMSE results, the patients were divided into two groups: group 1 – patients without POCD (no reduction in MMSE score, or 1 point reduction compared with preanesthetic MMSE score) and group 2 – patients with POCD (more than 1 point reduction).

POCD were observed in six patients (15%). Patients in group 2 were older ($66,2 \pm 11,4$ years compared with $54,1 \pm 12,5$ years in group 1 ($p<0,05$)). Only age and preanesthetic MMSE scores ($28,4 \pm 1,5$ in group 1 and $25,5 \pm 1,3$ in group 2 ($p = 0,05$)) were reliably different between patients with or without POCD. The logistic regression analysis revealed as a predictor of POCD development only preanesthetic score on MMSE scale.

Thus the incidence of POCD in women older than 40 years after general anesthesia in abdominal surgery made up 15%. Only preanesthetic MMSE score is a significant independent predictor of POCD development.

Keywords: cognitive disorders, anesthesia, MMSE scale.

Адрес для корреспонденции: 212001, г. Могилев, ул. Лепешинского, д.22, кв.10. Моб.тел.: +375 (29) 663-66-38, e-mail: Marochkov@mail.ru – Марочков Алексей Викторович.

Послеоперационная когнитивная дисфункция – это когнитивное расстройство, развивающееся в раннем послеоперационном периоде и сохраняющееся в позднем послеоперационном периоде. Клинически послеоперационная когнитивная дисфункция проявляется нарушениями памяти, трудностями сосредоточения, концентрации внимания, нарушениями других высших корковых функций (мышления, речи и т.п.), подтвержденное данными нейропсихологического тестирования (в виде снижения показателей тестирования в послеоперационный период не менее чем на 10% от дооперационного уровня), что влечет за собой проблемы обучения, снижение умственной работоспособности, настроения (депрессию) [1].

Проблема повреждения центральной нервной системы (ЦНС) во время оперативных вмешательств под общей анестезией является одной из актуальных в анестезиологии. Пристальный интерес к ней обусловлен, прежде всего, высокой частотой развития таких осложнений [2, 3], спорностью вопроса о возможности их предотвращения, банальностью их причин и повреждающей способностью, увеличением, в странах Западной Европы и Северной Америки, числа и размеров судебных исков по поводу анестезиологических ошибок [4]. Практическую значимость для анестезиолога имеет также возможность ранней диагностики когнитивных расстройств и раннего начала нейропротективного лечения.

Таким образом, развитие послеоперационных когнитивных расстройств является актуальной проблемой для анестезиолога-реаниматолога.

Цель настоящего исследования – определить частоту развития и возможности прогнозирования послеоперационных когнитивных расстройств после многокомпонентной сбалансированной эндотрахеальной анестезии севофлураном при абдоминальных лапароскопических операциях у женщин.

Методы

После разрешения Комитета по этике УЗ «Могилевская областная больница», а также получения письменного информированного согласия от каждого из пациентов, в проспективное рандомизированное исследование включались женщины в возрасте от 40 до 80 лет, которым в 2011-2012 гг. выполнялось однотипное, одинаковое по травматичности хирургическое вмешательство – лапароскопическая холецистэктомия.

Критерии включения в исследование: проведение анестезии при плановых оперативных вмешательствах; лица женского пола; возраст от 40 лет и старше; оценка физического статуса пациентов по ASA I – III класс.

Из исследования были исключены пациенты с острыми нарушениями слуха и зрения; с патологией нервной системы; страдающие алкоголизмом или имеющие наркотическую зависимость. Также исключались пациенты, набравшие менее 23 баллов по шкале MMSE (Mini Mental State Examination – краткая шкала оценки психического статуса) в ходе первого исследования, что свидетельствовало о наличии выраженной деменции.

Методика анестезии. Премедикацию и вводный наркоз проводили по одинаковой схеме. Пациенты получали внутрь накануне операции вечером (22.00) и утром в день операции (6.00) по 1 таблетке зопиклона (7,5 мг). За 30 минут до начала анестезии внутримышечно вводили 0,5 мг атропина.

Индукция в наркоз состояла из последовательного введения фентанила и пропофола в стандартных расчетных дозах. Поддержание анестезии производили ингаляцией севофлурана в дозе 1,4-1,9 об.% на выдохе (0,7-1,0 МАК) в кислородно-воздушной смеси с $FiO_2=50\%$ и дополнительным болюсным введением фентанила. С целью интубации пациента и поддержания мышечной релаксации во время операции применяли болюсное введение рокурония бромид в дозе 0,45 мг/кг. Интубация

трахеи выполнялась методом прямой ларингоскопии. ИВЛ во время наркоза проводили с использованием наркозно-дыхательного аппарата ADU-5 (Datex-Ohmeda, Финляндия) в режиме VCV с циркуляцией по полужакрытому контуру и потоком свежих газов 1-2 л/мин. В периоперационном периоде с помощью встроенного монитора наркозного аппарата ADU-5 проводили регистрацию параметров гемодинамики (ЭКГ во II отведении, ЧСС, неинвазивное АД), оксигенации (пульсоксиметрия), вентилиции (дыхательный объем, минутный объем дыхания, пиковое давление на вдохе, давление плато, сопротивление дыхательных путей, комплаенс), контроль газового состава вдыхаемой и выдыхаемой смеси (концентрации кислорода, углекислого газа, ингаляционного анестетика) и электроэнцефалографической энтропии (показатели RE (энтропия ответа) и SE (энтропия покоя)). Регистрация этих параметров производилась в «Протоколе проведения анестезии и мониторинга» с интервалом в 5 минут.

В рамках данного исследования нами анализировались мониторируемые параметры на следующих этапах: 1-й – до начала анестезии (больной на операционном столе); 2-й – через 5 минут после начала операции; 3-й – через 10 минут после начала операции; 4-й – через 20 - 30 мин после начала операции (основной этап операции); 5-й – окончание операции (швы на кожу); 6-й – через 5 минут после экстубации пациента.

Оценку когнитивной функции у пациентов проводили с помощью шкалы MMSE. Она основывается на 11 вопросах, на основании ответов на которые тестируют ориентацию в месте, времени, понимание и повторение слов, внимание и счет. Максимальное количество баллов по шкале MMSE составляет 30. При получении 23 и менее баллов диагностируется наличие деменции [5]. Исследование когнитивной функции проводили дважды: первый раз за одни сутки до операции, второй - на следующие сутки через 20-24 часа после оперативного вмешательства.

Статистически значимым мы считали изменение более чем на 1 балл, в сравнении со значением предоперационного исследования.

В зависимости от результатов повторного опроса пациенты были разделены на 2 группы. В первой группе были объединены пациенты без наличия послеоперационных когнитивных нарушений (нет снижения баллов по шкале MMSE, или снижение не более чем на 1 балл). Во вторую группу вошли пациенты с послеоперационными когнитивными нарушениями (снижение более чем на 1 балл по шкале MMSE).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Statistica 7.0. Для оценки распределения применяли критерий Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) в случае нормального распределения или медианы и квартилей (в группах с отличным от нормального распределения). Для определения значимости различий между средними конкретных групп применяли критерии Манна-Уитни (для независимых выборок). Для анализа категориальных данных использовали Хи-квадрат по Пирсону. С целью определения зависимости одного признака от другого использовали логистический регрессионный анализ.

Результаты

На 1-м этапе исследования было протестировано 60 женщин. От повторного тестирования отказалось 5 пациентов. Из исследования также были исключены 4 пациентки с нарушением зрения, 2 женщины с ОНМК в анамнезе, 1 пациентка с депрессией и 8 женщин с числом баллов по шкале MMSE менее 23. Всего было проведено исследование у 40 лиц женского пола.

Характеристика пациентов двух групп (с и без когнитивных нарушений) представлена в таблице 1. Как следует из данной таблицы, имеется статистически значимое отличие между группами лишь

по возрасту: в 1 группе – $54,1 \pm 12,5$ лет, во 2-ой – $66,2 \pm 11,4$.

Всем пациентам проводили сбалансированную многокомпонентную анестезию севофлураном, фентанилом и рокурнием по приведенной выше схеме. Дозы пропофола на индукцию и общее количество фентанила в двух группах достоверно между собой не отличались. Общая доза фентанила за операцию составила у женщин 1-й группы – $5,1 \pm 1,9$ мкг/кг/час, у женщин 2-й группы – $4,6 \pm 1,3$ мкг/кг/час. ($p > 0,1$). Для обеспечения анестезии у лиц 1-й группы доза пропофола составила $1,8 \pm 0,2$ мкг/кг, а у лиц 2-й группы $1,6 \pm 0,2$ мкг/кг ($p > 0,1$). Для поддержания анестезии в обеих группах также производилось одинаковыми дозами севофлурана (табл. 2).

Для оценки адекватности анестезии хирургическому стрессу использовались общепринятые критерии. Анализ показателей гемодинамики (систолическое АД, среднее АД и ЧСС) между группами на основных этапах анестезии и операции (этапы 2, 3, 4) не выявил значимых различий между группами (табл. 2). До начала операции во всех группах отмечалась гемодинамика со склонностью к умеренной гипертензии (АД_{сис.} равнялось $164 \pm 28,2$ мм. рт. ст. в 1 группе, $156 \pm 25,8$ мм. рт. ст. во 2 группе ($p > 0,05$)).

Период поддержания анестезии характеризовался нормотензией и нормаль-

ной ЧСС, этапы исследования 2, 3 и 4 между собой статистически значимо не отличались (на 4 этапе исследования АД_{сис.} равнялось $120,2 \pm 17,2$ мм. рт. ст. в 1 группе и $120,0 \pm 15,1$ мм. рт. ст. во 2 группе ($p > 0,05$)). После пробуждения и экстубации во всех группах, соответственно, наблюдалась умеренная гипертензия и тахикардия.

Сатурация (SpO₂) на основных этапах наблюдений не отличалась в обеих группах между собой и находилась в пределах нормы. Также на этих этапах во время наркоза в обеих группах была отмечена нормокарбия. Количество поглощенного организмом кислорода, определяемое по разнице между концентрациями кислорода на вдохе и на выдохе, не отличалась в обеих группах.

Анализ показателей электроэнцефалографической энтропии между группами на этапах 1-6 также не выявил значимых различий. Больные, находившиеся в сознании на 1 и 6 этапах наблюдения, имели высокие показатели энтропии (энтропия покоя (SE) было больше 90 условных единиц). На этапах исследования 2, 3, 4 отмечено постепенное снижение SE до 30-50 в обеих группах. К 4 этапу SE в 1 группе равнялось $41,5 \pm 8,6$, а во 2-й – $42,5 \pm 12,3$ ($p > 0,05$). На остальных этапах наблюдений энтропия покоя между группами также не отличалась.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

Данные пациентов	Группа 1 (без ПКН) n=34	Группа 2 (с ПКН) n=6	p
Возраст, лет	$54,1 \pm 12,5$	$66,2 \pm 11,4$	$p < 0,05^*$
Масса тела, кг	$84,1 \pm 16,2$	$76,5 \pm 15,3$	$p > 0,1^*$
Индекс массы тела, кг/м ²	$32,3 \pm 6,2$	$28,7 \pm 7,6$	$p > 0,1^*$
ASA I/II/III	0/26/8	0/4/2	$p > 0,1^{**}$
Длительность операции, мин	$32,8 \pm 12,4$	$42,5 \pm 9,6$	$p > 0,1^*$
Длительность анестезии, мин	$49,1 \pm 13,1$	$58,2 \pm 9,2$	$p > 0,1^*$

Примечание: * - для анализа использовали тест Манна-Уитни (Mann-Whitney U test);

** - для анализа категориальных данных использовали Хи-квадрат по Пирсону (Pearson Chi-square).

Таблица 2

**Показатели гемодинамики, оксигенации и энтропии во время проведения
оперативного вмешательства в 2 группах**

Препараты: группа 1 / группа 2	Этап 2	Этап 3	Этап 4
Систолическое АД, мм рт.ст.	137,6±24,2	125,2±18,2	120,2±17,2
	134,0±19,6	135,7±7,5	120,0±15,1
Среднее АД, мм рт.ст.	114,7±10,5	102,2±22,8	93,3±9,3
	112,4±9,7	101,4±14,8	95,7±5,8
ЧСС, уд/мин	77,0±12,2	79,7±11,5	76,9±12,0
	77,0±12,3	78,3±18,9	73,5±15,0
SpO ₂ , %	96,1±2,8	95,6±2,8	95,3±2,7
	96,8±2,5	96,0±2,5	95,8±2,6
Энтропия покоя (SE)	37,8±8,9	39,2±7,7	41,5±8,6
	36,5±5,1	41,5±7,3	42,5±12,3
Севофлуран, об% на выдохе	1,7±0,2	1,7±0,2	1,7±0,3
	1,8±0,2	1,9±0,2	1,7±0,4
МАК севофлурана	0,9±0,1	0,9±0,1	0,9±0,1
	0,9±0,1	0,9±0,1	0,8±0,2
CO ₂ на выдохе, мм рт. ст.	36,1±3,6	39,8±2,4	36,7±3,2
	39,0±3,4	37,4±2,9	39,0±2,5
Разница по кислороду, мм рт. ст.	5,4±1,3	5,4±1,3	5,4±1,1
	4,8±0,5	5,3±0,5	4,8±0,9

Примечание: * - для анализа использовали тест Манна-Уитни (Mann-Whitney U test).

Таким образом, во время поддержания анестезии отмечалось значительное снижение ЭЭГ- активности головного мозга, что соответствует хирургической стадии наркоза и адекватной глубине наркозного сна у пациентов.

Результаты сравнения полученных данных показали, что больные с наличием или отсутствием послеоперационных когнитивных расстройств не отличались между собой по антропометрическим данным, тяжести состояния по ASA, глубине и продолжительности анестезии, продолжительности оперативного вмешательства, состоянию интраоперационной гемодинамики, глубине наркозного сна, количеству введенных компонентов анестезии.

Нами были проанализированы случаи интраоперационных осложнений (наличие гипоксии, гипо- или гиперкапнии, гипо- или гипертензией, глубокая или по-

верхностная анестезия, оцениваемая по величине SE) (табл. 3). Частота учитываемых осложнений среди пациентов обеих групп статистически достоверно между собой не отличается.

Между двумя группами имеется статистически достоверное отличие по числу баллов MMSE, набранных пациентами до и после операции. Так, за день до операции число баллов в 1 группе было 28,4±1,5 в сравнение со 2 группой – 25,5±1,3 (p=0,05). На следующий день, через 20-24 часа после операции, число баллов в 1 группе не изменилось и составило 28,9±1,1; а во второй снизилось до 23,1±1,6 балла (p=0,05). С помощью логистического регрессионного анализа мы установили, что число баллов по шкале MMSE до операции является независимым предикторным фактором наступления послеоперационных когнитивных расстройств (p=0,03).

Таблица 3

Частота осложнений в обеих группах во время общей анестезии

Осложнения (да/нет)	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (n=6)	p
Гипоксемия	2/32	0/6	p>0,1
Гипокапния	3/31	1/5	p>0,1
Гиперкапния	1/33	0/6	p>0,1
Гипотензия	5/29	1/5	p>0,1
Гипертензия	8/26	0/6	p>0,05
Снижение SE<30	5/29	0/6	p>0,1
Повышение SE>60	1/33	0/6	p>0,1

Примечание: * - для анализа категориальных данных использовали Хи-квадрат по Пирсону (Pearson Chi-square).

Обсуждение

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют, что частота встречаемости послеоперационных когнитивных расстройств у женщин после общей многокомпонентной эндотрахеальной анестезии фентанилом, пропофолом и севофлураном в абдоминальной хирургии в нашем исследовании составила 15%. В группе пациентов с послеоперационными когнитивными расстройствами средний возраст был значительно выше, чем в 1 группе. Полученные нами данные подтверждают аналогичные исследования, в которых частота развития когнитивных расстройств после операций в общей хирургии была от 5% до 10% среди всех возрастных групп и от 10% до 26% для пожилых пациентов [6, 7]. Также во многих публикациях было показано, что развитие когнитивных расстройств зависит и от типа операции. После ортопедических операций, например, их частота появления увеличивается до 28 - 62% [8]. В нашем исследовании нами приведены одинаковые, насколько это возможно в абдоминальной хирургии, вмешательства для того, чтобы уменьшить влияние фактора травматичности самой операции.

Патогенез развития послеоперационных когнитивных расстройств до сих пор остается неясным и, скорее всего, является

многофакторным. Возможные причины развития включают интра- и послеоперационную гипоксемию, гипероксию, интраоперационную гипокапнию, использование опиатов и бензодиазепинов, интраоперационное пробуждение. В одном исследовании [9] была показана зависимость между когнитивными нарушениями после операции и средней величиной SpO_2 во время предыдущего ночного сна.

В настоящем исследовании не было выявлено взаимосвязей развития когнитивных расстройств с интраоперационным снижением SpO_2 , с эпизодами гипогиперкапнии, гипогипертензии, глубокой или поверхностной анестезии.

Среди лекарственных препаратов, влияющих на развитие послеоперационных когнитивных расстройств, широко обсуждается частота их развития, связанная с введением диазепама и кетамина [10, 7]. В этих исследованиях не было подтверждено влияние данных препаратов на последующие когнитивные функции, однако применение в анестезиологии диазепама и кетамина снижается.

В настоящем исследовании мы не ставили цели определить, какой из анестетиков (пропофол или ингаляционные анестетики) в большей степени влияет на развитие когнитивных расстройств. Для этого необходимы более обширные данные и

другой дизайн работы. В исследованиях [11, 12] было показано, что вид анестетика никак не влияет на развитие когнитивной дисфункции. Однако в исследованиях на животных было показано, что ингаляционные анестетики могут оказывать нейротоксическое действие на функцию мозга и снижать когнитивные функции [13], возможно, через накопление в нервной ткани мозга амилоида β .

В нашем исследовании было установлено, что из изученных факторов только количество баллов по шкале MMSE является независимым предиктором наступления послеоперационных когнитивных расстройств. Схожие результаты были показаны и в других исследованиях [1].

Заключение

Частота развития встречаемости послеоперационных когнитивных расстройств у женщин в возрасте старше 40 лет после общей многокомпонентной сбалансированной эндотрахеальной анестезии пропофолом, фентанилом и севофлураном в абдоминальной хирургии составила 15%.

Возраст женщин с послеоперационными когнитивными расстройствами статистически был достоверно выше, чем у пациенток без ухудшения когнитивных расстройств, и составил $66,2 \pm 11,4$ лет.

Независимым фактором, влияющим на частоту развития послеоперационных когнитивных расстройств, является число баллов, набранных по шкале MMSE. При числе баллов по шкале MMSE в дооперационном периоде менее 26 можно прогнозировать высокую вероятность развития когнитивных расстройств в послеоперационном периоде.

Литература

1. Boos, G.L. Postoperative Cognitive Dysfunction: Prevalence and Associated Factors / G.L. Boos, L.F. Soares, G.D. Filho // *Rev. Bras. Anesthesiol.* – 2005. – Vol.55. – P. 517–524.
2. Holtzer, S. Anesthesia risks / S. Holtzer, J. Marty // *Rev. Prat.* – 2001. – Vol. 51. – P. 851–858.
3. Прасмыцкий, О.Т. Методика снижения когнитивных расстройств при лапароскопической холецистэктомии, проведенной в условиях общей анестезии / О.Т. Прасмыцкий, Е.М. Кострова // *Мед. журн.* – 2009. – № 4. – С. 82–84.
4. Combined general and epidural anesthesia versus general anesthesia for major abdominal surgery: postanesthesia recovery characteristics / G.H. Handley [et al.] // *Reg. Anesth.* – 1997. – Vol. 22. – P. 435–441.
5. Folstein, M.F. «Mini Mental State». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh // *J. Psychiatr. Res.* – 1975. – Vol.12. – P.189–198.
6. Parikh, S.S. Postoperative delirium in the elderly / S. S. Parikh, F. Chung // *Anesth. Analg.* – 1995. – Vol.80. – P. 123–132.
7. The assessment of postoperative cognitive function / L. S. Rasmussen [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2001. – Vol. 45. – P. 275–289.
8. Post-operative delirium: predictors and prognosis in elderly orthopedic patients / P. Williams-Russo [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 1992. – Vol. 40. – P. 759–767.
9. Rosenberg, J. Postoperative mental confusion association with postoperative hypoxemia / Rosenberg J., Kehlet H. // *Surgery.* – 1993. – Vol.114. – P.76–81.
10. Benzodiazepines and postoperative cognitive dysfunction in the elderly / L.S. Rasmussen [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 1999. – Vol. 83. – P. 585–589.
11. Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly / D. Rohan [et al.] // *Can. J. Anaesth.* – 2005. – Vol. 52. – P. 137–142.
12. Postoperative neurocognitive dysfunction in elderly patients after xenon versus propofol anesthesia for major noncardiac surgery. A double-blinded randomized controlled pilot study / J. Hoecker [et al.] // *Anesthesiol.* – 2009. – Vol. 110. – P. 1068–1076.
13. Postoperative impairment of cognitive function in rats – a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus / Y. Wan [et al.] // *Anesthesiol.* – 2007. – Vol. 106. – P.436–443.

Поступила 25.01.2013 г.

Принята в печать 04.03.2013 г.

Сведения об авторах:

Марочков А.В. – д.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации УЗ «Могилевская областная больница».

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА В ИЗУЧЕНИИ ДИНАМИКИ АНТИТЕЛ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

АСИРЯН Е.Г.

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

Резюме. Целью нашего исследования явилось изучение особенностей выявления антител класса E, G к пищевым аллергенам (коровье молоко, белок куриного яйца, треска, мандарин) в сыворотке крови при atopическом дерматите у детей, а также их динамики после проведенного лечения. В ходе работы обследовано 68 детей с atopическим дерматитом. Антитела к пищевым аллергенам в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа до и после проведенного лечения. В результате проведенной работы были выявлены особенности распределения антител по классам у детей с atopическим дерматитом, а также изучен характер изменения антител E, G в процессе лечения.

Ключевые слова: atopический дерматит, антитела, пищевые аллергены, иммуноферментный анализ.

Abstract. The aim of our study was to determine the features for the detection of antibodies of E, G class to food allergens (cow's milk, hen's egg-white, cod, tangerine) in blood serum in atopic dermatitis in children as well as their dynamics after the provided treatment. During our research we examined 68 children with atopic dermatitis. Antibodies to food allergens in blood serum were determined by ELISA before and after treatment. As a result of the done work we identified the features of antibodies classification in children with atopic dermatitis and also studied the variation of E, G antibodies in the treatment process.

Keywords: atopic dermatitis, antibodies, food allergens, enzyme-linked immunosorbent analysis.

Атопический дерматит – это хроническое рецидивирующее заболевание воспалительно-аллергического генеза, для которого характерен комплекс признаков atopии, а также вегетативно-сосудистые расстройства с зудом, сухостью и лихенификацией кожи [1]. Распространенность atopического дерматита неуклонно растет. В настоящее время заболеваемость составляет от 6% до 25% в разных странах мира [2], а в России – до 35%. Изменился

патоморфоз atopического дерматита у детей. Отмечена более ранняя манифестация заболевания в детском возрасте, увеличилась частота тяжелых форм с расширением площади поражения кожи, значительно возросло число больных с хроническим непрерывно рецидивирующим течением [3].

Большинство исследователей выделяют три пищевых продукта, сенсибилизация к аллергенам которых наиболее часто выявляется у детей с АД: коровье молоко, куриное яйцо, пшеница [4, 5]. По результатам данных исследований, при АД частота сенсибилизации к белкам коровьего молока составляет 39-45%, к аллергенам ку-

ринового яйца – 28-72%, к пшенице – 4-12%. Частыми пищевыми аллергенами также являются рыба (52%), говядина (36%), бананы (32%), белки сои (29%). Таким образом, ПА является стартовой сенсibilизацией, на фоне которой формируется гиперчувствительность к другим аллергенам путем перекрестных реакций [6].

В лечении atopического дерматита следует учитывать возрастную стадию, клинические проявления и сопутствующую патологию. В острый период назначается интенсивная терапия для снятия остроты процесса (глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты, плазмаферез), в период затихания применяется поддерживающая и превентивная терапия (мембраностабилизаторы, иммуномодуляторы, физиотерапия, энтеросорбенты). В ремиссии проводят профилактические противорецидивные мероприятия (деаллергизация быта больного, специфическую иммунотерапию, курсы гистаглобулина и др.) [7].

Методы

В ходе работы обследовано 68 детей с atopическим дерматитом в возрасте от 5 до 15 лет, находившихся на лечении в аллергологическом отделении Витебской детской областной клинической больницы. Диагноз atopического дерматита установлен на основании данных клинического и аллергологического обследования. Степень тяжести atopического дерматита определяли по шкале SCORAD: тяжелое течение (SCORAD $48 \pm 0,9$) имели 8 детей, средней степени тяжести (SCORAD $27 \pm 0,8$) – 39 детей, легкое течение (SCORAD $13 \pm 0,5$) – 21 ребенок.

Определение IgE и IgG-антител в сыворотке крови к пищевым аллергенам проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА). Сущность метода состоит в том, что при добавлении исследуемой сыворотки, содержащей специфические антитела к аллергену, связанному с полистироловой поверхностью микропланшета, образуется комплекс аллерген – антитело.

Количество связавшихся антител определяют с помощью меченных ферментом антител [8, 9]. Наборы для ИФА по выявлению IgE и IgG-антител включали диагностику на основные пищевые аллергены: коровье молоко, белок куриного яйца, треска, мандарин. Обследовали детей до и после курса аутосеротерапии.

Так как уровень активности иммуноферментной реакции зависит не только от концентрации антител, но и от их аффинности, отбирались разведения, при которых значения активности антител в иммуноферментной реакции попадают на средний участок кривой титрования ($\alpha=95\%$, $p<0,05$), где измерение наиболее достоверно. В сыворотке крови они составили 1:4 для IgE-антител, 1:100 для IgG-антител [9].

Для получения сопоставимых результатов различных серий опытов и исключения зависимости от активности компонентов иммуноферментной реакции результаты ИФА выражали в условных единицах (EU, Elisa Units) [8, 9]. Полученные результаты антител в EU переводили в классы соответственно уровню: 0 уровень – до 300 EU, I уровень – от 300 до 600 EU, II уровень – от 600 до 900 EU, III уровень – от 900 до 1200 EU, IV уровень – более 1200 EU.

Результаты и обсуждение

При определении IgE и IgG-антител в сыворотке крови к пищевым аллергенам (коровье молоко, белок куриного яйца, треска и мандарин) методом иммуноферментного анализа были получены следующие результаты.

При выявлении уровня IgE-антител в сыворотке крови к коровьему молоку было установлено, что II-IV уровень определялся у 41,2% (28) обследованных детей, у 30,9% (21) определялся I уровень. Среди положительных результатов IV уровень присутствовал у 5,9% (4) детей, III уровень – у 5,9% (4). 29,4% (20) детей имели II уровень IgE-антител к данному аллергену (табл. 1).

Таблица 1

**Структура уровней IgE-антител к пищевым аллергенам в сыворотке крови
при атопическом дерматите у детей (n=68)**

	II уровень	III уровень	IV уровень
Коровье молоко	29,4% (20)*	5,9% (4)	5,9% (4)
Белок куриного яйца	17,7% (12)*	4,4% (3)	7,4% (5)
Треска	17,7% (12)*	19,1% (13)*	1,5% (1)
Мандарин	35,3% (24)*	11,8% (8)	7,4% (5)

Примечание: * – достоверные отличия между частотой встречаемости различных уровней антител $p < 0,05$.

При выявлении IgE-антител к аллергену белка куриного яйца IV уровень определялся у 7,4% (5) детей, у 4,4% (3) детей установлен III уровень. II уровень выявлялся достоверно чаще и присутствовал у 17,6% (12) детей ($p < 0,05$). II-IV уровень IgE-антител установлен у 29,4% (20) детей, I уровень определялся у 33,8% (23) детей (табл. 1).

У 17,7% (12) детей выявлен II уровень IgE-антител к аллергену трески, 19,1% (13) детей имели III уровень, только у 1,5% (1) наблюдался IV уровень. Таким образом, II-IV уровень IgE-антител установлен у 38,2% (26) детей, I уровень – у 30,9% (21) детей (табл. 1).

Определяя IgE-антитела к аллергену мандарина, у 54,4% (37) обследованных детей был выявлен II-IV уровень, у 26,5% (18) детей – I уровень. Среди положительных результатов у 35,3% (24) детей был установлен II уровень IgE-антител, у 11,8% (8) – III уровень, у 7,4% (5) – IV уровень (табл. 1). Таким образом, в сыворотке крови при атопическом дерматите у детей достоверно чаще выявлялся II уровень IgE-антител ко всем используемым пищевым аллергенам, а также III уровень IgE-антител к треске ($p < 0,05$).

IgG-антитела II-IV уровня к коровьему молоку определялись у 47,1% (32) детей, I уровень был установлен у 33,8% (23) детей. Среди положительных результатов у наибольшего количества детей опреде-

лялся II уровень – 41,2% (28) детей, лишь 5,9% (4) обследованных имели III уровень антител данного класса в сыворотке крови (табл. 2).

II-IV уровень IgG-антител к белку куриного яйца имели 33,8% (23) детей, I уровень – 50% (34) пациентов. Достоверно чаще наблюдался II уровень IgG-антител к данному аллергену, он присутствовал у 25% (17) детей. III уровень антител определялся у 2,9% (2) детей, IV уровень – у 5,9% (4) детей (табл. 2).

У 36,8% (25) детей был выявлен II-IV уровень IgG-антител к треске, I уровень – у 42,6% (29) пациентов. II уровень IgG-антител определялся у 22% (15) детей. 7,4% (5) детей имели III уровень, у такого же количество детей установлен IV уровень IgG-антител к данному аллергену (табл. 2).

II-IV уровень IgG-антител к мандарину обнаружен у 42,6% (29) детей, I уровень – у 33,8% (23) детей. Среди положительных результатов были получены следующие цифры: 25% (17) детей имели II уровень; 7,4% (5) детей – III уровень; 10,3% (7) детей – IV уровень (табл. 2).

При выявлении IgG-антител достоверно чаще в сыворотке крови присутствовал II уровень антител ко всем используемым в обследовании пищевым аллергенам ($p < 0,05$).

Наблюдаемые дети получали стандартное лечение согласно протоколам по поводу АД и сопутствующей патологии.

Таблица 2

**Структура уровней IgG-антител к пищевым аллергенам в сыворотке крови
при атопическом дерматите у детей (n=68)**

	II уровень	III уровень	IV уровень
Коровье молоко	41,2% (28)*	5,9% (4)	-
Белок куриного яйца	25% (17)*	2,9% (2)	5,9% (4)
Треска	22% (15)*	7,4% (5)	7,4% (5)
Мандарин	25% (17)*	7,4% (5)	10,3% (7)

Примечание: * – достоверные отличия между частотой встречаемости различных уровней антител $p < 0,05$.

Таблица 3

**Изменение уровней антител IgE, IgG (на 300 EU и более) к пищевым аллергенам
в сыворотке крови после лечения при АД у детей (n=28)**

Аллергены	Коровье молоко		Белок куриного яйца		Треска		Мандарин	
Изотипы антител	Снижение	Увеличение	Снижение	Увеличение	Снижение	Увеличение	Снижение	Увеличение
IgE	39,3% (11)*	10,7% (3)	21,4% (6)*	0%	39,3% (11)*	10,7% (3)	42,9% (12)*	7,2% (2)
IgG	32,1% (9)*	7,2% (2)	3,6% (1)	25% (7)*	25% (7)*	3,6% (1)	7,2% (2)	14,3% (4)

Примечание: * – достоверные отличия в динамике антител до и после проведенного лечения ($p < 0,05$).

В острый период проводилась терапия для снятия остроты процесса: антигистаминные препараты, антимадиаторы, мембраностабилизаторы, по показаниям антимикробные и/или антигрибковые препараты, при затихании – поддерживающая и превентивная терапия – мембраностабилизаторы, витамины, энтеросорбенты. В период ремиссии дети получали курсы аутосеротерапии. Во все периоды назначалась гипоаллергенная и элиминационная диета. В комплекс лечения атопического дерматита включалась местная терапия. У 28 детей забор крови на исследование про-

водился при поступлении в стационар, повторное обследование назначалось после курса лечения.

При изучении динамики антител к пищевым аллергенам у детей с АД были выявлены следующие особенности. При определении антител к коровьему молоку после лечения достоверно чаще наблюдалось снижение уровня IgE-антител – у 39,3% (11) детей ($p < 0,05$). Установлено также снижение уровня IgG-антител к коровьему молоку – у 32,1% (9) детей ($p < 0,05$) (3). При выявлении IgE-антител к белку куриного яйца у 21,4% (6) детей наблюда-

лось снижение уровня антител ($p < 0,05$). У 25% (7) детей было обнаружено увеличение уровня IgG-антител к данному аллергену, что также достоверно чаще ($p < 0,05$) (табл. 3).

Антитела IgE к треске снижались у 11 (39,3%) детей, повышение же наблюдалось лишь у 3 (10,7%) детей. Таким образом, достоверно чаще в процессе лечения выявлялось снижение IgE-антител к треске ($p < 0,05$). При определении IgG-антител снижение уровня установлено у 7 (25%) детей ($p < 0,05$) (табл. 3).

Антитела к мандарину после лечения изменялись следующим образом. Достоверно чаще наблюдалось снижение IgE-антител – у 42,9% (12) детей ($p < 0,05$), а также снижение IgA-антител – у 32,1% (9) детей ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таким образом, анализируя полученные данные, следует отметить, что после лечения ко всем используемым пищевым аллергенам наблюдалось достоверно чаще снижение уровня IgE-антител. Снижение IgG-антител достоверно чаще было найдено при выявлении антител к коровьему молоку и треске, тогда как к белку куриного яйца достоверно чаще установлено повышение уровня антител.

Роль IgG-антител в патогенезе атопического дерматита остается до конца не изученной. IgG-антитела к аллергенам пищи выявляются у атопических и у неатопических детей. Известно, что IgG состоит из 4 подклассов, IgG₁₋₄, из которых IgG₁ и IgG₄ являются доминантными субклассами к пищевым аллергенам [10]. В ряде исследований сообщается, что высокий уровень специфических IgG₄-антител, а также соотношения IgG₄/IgE-антител к пищевым аллергенам препятствуют развитию пищевой аллергии. Предыдущие исследования с пылевыми аллергенами указывают на защитную роль антител IgG₄, так как наблюдалось увеличение уровня этих антител во время специфической иммунотерапии. Однако есть мнение, что аллергические признаки и повышение чувствительности связаны с высокими уровнями определенного подкласса IgG-антител к аллергенам,

особенно IgG₄ [11]. Следовательно, после лечения у детей с атопическим дерматитом наблюдаются изменения спектра антител к пищевым аллергенам.

Заключение

1. В сыворотке крови у детей с атопическим дерматитом определяются IgE и IgG-антитела к пищевым аллергенам (коровье молоко, белок куриного яйца, треска, мандарин). Достоверно чаще выявляется II уровень IgE и IgG-антител ко всем используемым аллергенам (коровье молоко, белок куриного яйца, треска, мандарин), а также III уровень IgE-антител к треске ($p < 0,05$).

2. В процессе лечения достоверно чаще наблюдалось снижение IgE-антител ко всем используемым в обследовании пищевым аллергенам ($p < 0,05$).

3. Изменение IgG-антител носило разнонаправленный характер. Достоверно чаще наблюдалось повышение антител этого класса после проведенного лечения к белку куриного яйца ($p < 0,05$), снижение наблюдалось к коровьему молоку и треске.

Литература

1. Новикова, Н.Д. Спектр антител к бытовым и эпидермальным аллергенам в слюне и сыворотке крови детей с бронхиальной астмой / Н.Д. Новикова, П.Д. Новиков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2003. – № 4. – С. 46-51.
2. The incidence of atopic dermatitis in school entrants is associated with individual life-style factors but not with local environmental factors in Hannover, Germany / S. Werner [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2002. – Vol. 147. – P. 95-104.
3. Hanifin, J.M. Epidemiology of atopic dermatitis / J.M. Hanifin // Immunol. Allergy Clin. NA. – 2002. – Vol. 22. – P. 1-24.
4. Guidelines for Diagnosis and Management of Pediatric Food Allergy in Japan / T. Mukoyama [et al.] // Allergology International. – 2007. – Vol. 56. – P. 349-361.
5. The role of cow milk allergy in increasing severity of atopic dermatitis / Z. Pourpak [et al.] // Immunol. Invest. – 2004. – Vol. 33. – P. 69-79.
6. Sampson, H.A. AGA technical Review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal

- disorders / H.A. Sampson, S.H. Sicherer, A.H. Birnbaum // American Gast. Association. Gastroenterology. – 2001. – Vol. 120. – P. 1026-1040.
7. Сергеев, Ю.В. Атопический дерматит: от патогенеза к эффективной терапии / Ю.В. Сергеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2004. – № 3. – С. 47-53.
8. Новиков, П.Д. Выявление IgE- и IgG- антител к пищевому красителю тартразину в сыворотке крови больных / П. Д. Новиков, Н.Д. Титова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2006. – № 1. – С. 36-41.
9. Егоров, А.М. Теория и практика иммуноферментного анализа / А.М. Егоров, А.П. Осипов, Е.Б. Дзантиев. – М.: Высшая школа, 1991. – 285 с.
10. Jenmalm, M.C. Development of immunoglobulin G subclass antibodies to ovalbumin, birch and cat during the first eight years of life in atopic and non-atopic children / M.C. Jenmalm, B. Bjorksten // Pediatr. Allergy Immunol. – 1999. – Vol. 10. – P. 112-121.
11. Clinical and immunological effects of sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, randomized, placebo-controlled study / K.H. Lue [et al.] // Pediatr. Allergy Immunol. – 2006. – Vol. 17. – P. 408-415.

*Поступила 29.01.2013 г.
Принята в печать 04.03.2013 г.*

Сведения об авторах:

Асирян Е.Г. – к.м.н., доцент кафедры педиатрии УО «ВГМУ».

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ 14-18 ЛЕТ, ПОЛУЧИВШИХ РАЗНЫЕ ОЦЕНКИ ПО ШКАЛЕ АПГАР НА 5-Й МИНУТЕ ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ

БЕЛЯЕВА Л.Е., ПЕНДО Л.В., ЛИГЕЦКАЯ И.В., СМИРНОВА О.И.

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

Резюме. Проведено ретроспективное клиническое исследование «случай-контроль», в ходе которого были проанализированы 200 амбулаторных карт детей в возрасте 14-18 лет, получивших разные оценки по шкале Апгар на 5-й минуте после рождения. Установлено, что частота встречаемости различных форм патологии нервной системы и сердечно-сосудистой системы у детей 14-18 лет, получивших на 5-й минуте после рождения 7 и менее баллов по шкале Апгар, выше, чем в группе детей, получивших высокую оценку по шкале Апгар. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей и свидетельствуют о долговременных эффектах пренатального программирования патологии человека.

Ключевые слова: оценка по шкале Апгар, гипоксия, отдаленные последствия.

Abstract. Retrospective clinical «case-control» study of 200 patient's cards of children at the age of 14-18 years, who received different Apgar scores at the fifth minute after birth has been performed. It has been determined that the occurrence rate of different forms of the nervous and cardiovascular systems pathology in children at the age of 14-18 years who received 7 and less Apgar scores at the fifth minute after birth is higher than that in the group of children who received the high Apgar score. The obtained results agree with the data of other researchers and testify to long-term effects of prenatal programming of human pathology.

Keywords: Apgar score, hypoxia, long-term effects.

Оценка важнейших физиологических параметров и активности новорожденного по шкале Апгар позволяет охарактеризовать его состояние непосредственно после рождения и определить необходимость новорожденного в проведении неотложных реанимационных мероприятий [1]. Между низкой оценкой по шкале Апгар, выставленной новорожденному на

5-й минуте после рождения, и уменьшением рН артериальной пуповинной крови, свидетельствующим о развитии ацидоза в условиях гипоксии, установлено наличие четкой взаимосвязи [2]. Поэтому использование критериев оценки новорожденных по этой шкале, наряду с определением рН артериальной пуповинной крови, может быть полезным для прогнозирования возможности развития патологии и даже гибели новорожденных в неонатальном периоде [3]. Однако в последние годы показано, что оценка по шкале Апгар может быть взаимосвязана и с особенностями поведения и состояния здоровья человека в подростковом, юношеском и даже взрос-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра патологической физиологии. Тел.: 8 (0212) 37-00-30, e-mail: lyudm.belyaeva2013@yandex.by – Беляева Людмила Евгеньевна.

лом возрасте [4, 5, 6, 7]. Цель работы – провести анализ научной медицинской литературы для выяснения особенностей состояния здоровья детей, получивших низкую оценку по шкале Апгар на 5-й минуте после рождения, и сопоставить полученные данные с результатами собственного исследования.

Методы

Ретроспективное клиническое исследование «случай-контроль» было выполнено на основании выдвинутой гипотезы о существенно большей распространенности различных форм патологии у детей в возрасте 14-18 лет, перенесших перинатальную гипоксию, что косвенно подтверждалось выставлением им низкой оценки по шкале Апгар (7 и менее баллов) на 5-й минуте после рождения, по сравнению с детьми аналогичного возраста, получивших 8-10 баллов по шкале Апгар. Исследование проведено на базе детских поликлиник г. Витебска и педиатрического кабинета поликлинического отделения участковой больницы г.п. Радошковичи (Молодечненский район Минской области). Для изучения было отобрано 200 амбулаторных карт, а также обменных карт, приложенных к амбулаторным картам этих детей. Амбулаторные карты преждевременно родившихся детей не были включены в исследование. Изучаемая медицинская документация была распределена на две группы: (1) - амбулаторные карты детей, получивших на пятой минуте жизни низкую оценку по шкале Апгар (n=100); (2) – амбулаторные карты детей, получивших высокую оценку по шкале Апгар на 5-й минуте после рождения (n=100). Были проанализированы: характер течения беременности, наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии у матери, особенности течения родов, наличие патологии у ребенка в раннем неонатальном периоде, а также характер физического и психоэмоционального развития ребенка в возрасте 14-18 лет.

Результаты

Патологическое течение беременности было выявлено у 78% матерей детей, получивших низкую оценку по шкале Апгар на 5-й минуте после рождения. Патология беременности характеризовалась развитием позднего токсикоза (27% беременностей), наличием сопутствующей экстрагенитальной патологии (37% женщин), возникновением угрозы прерывания беременности в различные ее сроки (14% беременностей). Наиболее часто встречаемой патологией течения родов были преждевременное излитие околоплодных вод или первичная слабость родовой деятельности (52% родов).

У женщин, дети которых получили высокую оценку по шкале Апгар на 5-й минуте после рождения, такие особенности наблюдались реже. Так, поздний токсикоз беременности был выявлен у 8% женщин; сопутствующей экстрагенитальной патологией страдали 28% женщин; угроза прерывания беременности развивалась в 3% случаев, а преждевременное излитие околоплодных вод или первичная слабость родовой деятельности отмечались также у 3% женщин.

У 54% детей грудного возраста, получивших низкую оценку по шкале Апгар на 5-й минуте после рождения, были выявлены различные отклонения состояния здоровья (табл. 1), тогда как у детей, получивших высокую оценку, частота встречаемости различных форм патологии в виде преимущественного поражения ЦНС составила всего 5%.

В возрасте 14-18 лет различные отклонения в состоянии здоровья были выявлены у 67% детей, получивших оценку 7 и менее баллов по шкале Апгар на 5-й минуте после рождения, в то время как у детей, получивших 8 и более баллов, частота встречаемости различных форм патологии составила 28% (табл. 2).

Таким образом, у детей, получивших низкую оценку по шкале Апгар на пятой минуте жизни, по сравнению с детьми, получившими высокую оценку по этой шка-

Таблица 1

Характер патологии, выявленной у детей грудного возраста, получивших низкую или высокую оценки по шкале Апгар на 5-й минуте постнатальной жизни

Формы патологии	Частота встречаемости различных форм патологии у детей, получивших разные оценки по шкале Апгар	
	7 баллов и менее	8-10 баллов
Патология ЦНС (перинатальная энцефалопатия с синдромами: повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, двигательной дисфункции, вегето-висцеральной дисфункции, судорожным синдромом)	35%	5%
Патология сердечно-сосудистой системы (врожденные пороки сердца, кардиомиопатии)	10%	0%
Сочетанные формы патологии (перинатальная энцефалопатия + порок сердца)	9%	0%

Таблица 2

Характеристика форм патологии, встречающихся у детей в возрасте 14-18 лет, получивших низкую или высокую оценки по шкале Апгар на 5-й минуте жизни

Характер патологии	Частота встречаемости различных форм патологии у детей, получивших разные оценки по шкале Апгар	
	7 баллов и менее	8-10 баллов
Патология ЦНС (соматоформная вегетативная дисфункция, нарушения речи, мигрени)	18%	7%
Сердечно-сосудистая система (аритмии, миокардиодистрофии, врожденные пороки сердца)	19%	9%
Заболевания кожи (аллергический дерматит, псориаз)	13%	5%
Сочетанные формы патологии	17%	7%

ле, в подростковом возрасте чаще встречались: заболевания центральной нервной системы (18% против 7%), заболевания сердечно-сосудистой системы (19% против 9%), заболевания кожи (13% против 5%) и сочетанные формы патологии (17% против 7%).

Обсуждение

В настоящее время в клиническую практику внедрено достаточно большое количество методов, позволяющих оце-

нить состояние здоровья плода, среди которых используются различные методы визуализации плода, анализ биологических жидкостей и тканей плода, а также дородовое биофизическое мониторирование плода [8]. Все эти методы имеют не только свои достоинства, но и недостатки, важнейшие из которых – необходимость наличия специального медицинского оборудования и/или их инвазивность. Важнейшими диагностическими критериями гипоксии плода и новорожденного следует считать снижение рН пуповинной крови и

увеличение содержания в ней лактата [9]. Тем не менее, низкая оценка новорожденного по шкале Апгар на 5-й минуте после рождения косвенно может свидетельствовать о наличии у него гипоксии [2], хотя специфичность и чувствительность этого метода даже при правильном его использовании недостаточно высоки. Учитывая, что для исследования были отобраны амбулаторные карты детей, родившихся в период времени с 1994 по 1998 гг., и исследование проводилось на базе детских амбулаторно-поликлинических учреждений не только областного центра, но и поселка городского типа, мы полагаем, что низкая оценка по шкале Апгар может использоваться в качестве косвенного доказательства страдания плода и новорожденного от гипоксии.

Гипоксия, характеризующаяся недостаточным поступлением кислорода к клеткам или нарушением его использования клетками, может быть одним из наиболее рано развивающихся в процессе онтогенеза типовых патологических процессов у человека. При этом устойчивость клеток мозга и сердца к гипоксии у новорожденных организмов выше, чем у взрослых [10]. Однако при превышении некоего «порогового» уровня гипоксии может развиваться повреждение клеток организма с высоким уровнем метаболической активности, в первую очередь нейронов центральной нервной системы [11] с последующими нарушениями деятельности нервной системы. Так, у грызунов, перенесших пренатальную гипоксию, наблюдается замедление развития сенсорных и моторных рефлексов во время первого месяца жизни и нарушение двигательных функций [12]. Факт высокой чувствительности нейронов центральной нервной системы к гипоксическому повреждению подтверждается и результатами нашего исследования – перинатальная энцефалопатия встречалась в 7 раз чаще у детей, получивших низкую оценку по шкале Апгар на 5-й минуте после рождения.

Исследования, толчком для проведения которых явилась сформулирован-

ная D. Barker'ом теория внутриматочного программирования болезней [13], свидетельствуют о долговременном влиянии «следов», оставленных пренатальной гипоксией, на здоровье как экспериментальных животных, так и человека. Установлено, что перенесенная пренатальная гипоксия приводит к снижению способности к обучению и запоминанию у взрослых животных [12]. Прогноз нервно-психического развития у детей, перенесших пренатальную гипоксию, коррелирует со степенью ее тяжести [14]. Дети, перенесшие тяжелую перинатальную энцефалопатию вследствие гипоксии, как правило, в детском возрасте чаще страдают от умственной отсталости, эпилепсии, детского церебрального паралича, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, шизофрении, аутизма [5, 6, 7, 11, 14]. Перинатальная энцефалопатия, особенно тяжелой и средней степени тяжести, сопровождается нарушением нервно-психического развития в течение всех периодов детства. Эти нарушения характеризуются задержкой развития навыков чтения, речи, письма, а также навыков совершения арифметических операций; иногда у таких детей выявляют дефицит словарного запаса и нарушения визуально-моторной интеграции. У таких детей нередко имеются поведенческие проблемы в виде склонности к манипулированию окружающими, агрессии, пассивности, а также различные фобии [14]. Эти дети часто испытывают трудности в обучении в дальнейшей жизни [5, 15]. Наши результаты также указывают на большую распространенность различных форм патологии ЦНС у детей, получивших низкую оценку по шкале Апгар на 5-й минуте после рождения.

«Следы», которые оставляет перенесенная новорожденными тяжелая гипоксия, могут быть обусловлены действием нескольких механизмов. Во-первых, выраженная гипоксия может вызывать повреждение нейронов нервной системы [16]. Установлено, что при перинатальной постгипоксической энцефалопатии наиболее часто страдают нейроны гиппокампа и

продолговатого тела [17], т.е. именно тех структур мозга, которые отвечают за специфические когнитивные функции – память и внимание. Во-вторых, выраженная гипоксия может привести к эпигенетическому изменению активности целого ряда генов не только в нейронах, но и в других клетках [18, 19], которое может носить стойкий характер и даже передаваться через поколения, в соответствии с теорией раннего программирования патологии человека.

В нашем исследовании также была выявлена более высокая встречаемость патологии сердечно-сосудистой системы у детей 14-18 лет, получивших низкую оценку по шкале Апгар на 5-й минуте после рождения, по сравнению с таковой у детей, получивших высокую оценку. Имеется достаточно большое количество исследований, показывающих высокую уязвимость сердечно-сосудистой системы к действию неблагоприятных факторов, влияющих на организм в антенатальном периоде. Так, у потомства крыс, подвергнутых гипоксии, выявляются признаки дисфункции эндотелия кровеносных сосудов [20, 21] и аномальный характер экспрессии генов, кодирующих образование компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [22]. Эти изменения могут способствовать развитию и быстрому прогрессированию атеросклероза, артериальной гипертензии и их осложнений у подростков и взрослых.

Заключение

Во-первых, полученные результаты свидетельствуют о стойком характере изменений, развившихся под влиянием неблагоприятных факторов, действующих на организм ребенка во время беременности и родов. Во-вторых, у детей 14-18 лет, получивших оценку 7 и менее баллов по шкале Апгар на 5-й минуте после рождения, по сравнению с таковыми аналогичного возраста, получившими высокую оценку по этой шкале на 5-й минуте после рождения, установлена существенно бо́льшая частота

встречаемости различных форм патологии: центральной нервной системы (18% против 7%), сердечно-сосудистой системы (19% против 9%), кожи (13% против 5%) и сочетанных форм патологии (17% против 7%). В-третьих, выявлено, что, несмотря на относительную устойчивость клеток сердца и мозга к гипоксии, патология центральной нервной системы и сердечно-сосудистой системы у новорожденных, получивших низкую оценку по шкале Апгар на 5-й минуте после рождения, встречается в грудном возрасте чаще, чем у детей, получивших высокую оценку. В-четвертых, показано, что изменения функционирования этих систем могут вносить существенный вклад в структуру заболеваемости детей 14-18 летнего возраста. Полученные результаты могут использоваться для разработки новых подходов к прогнозированию развития различных форм патологии у взрослых пациентов.

Литература

1. Apgar, V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant / V. Apgar // *Curr. Res. Anesth. Analg.* – 1953. – Vol. 32. – P. 260-267.
2. Perinatal factors associated with pH<7.1 in umbilical artery and Apgar score 5 min < 7 in term newborn / M. De Zori Pde, [et al.] // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2012. – Vol. 34, № 8. – P. 381-385.
3. Casey, B.M. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants / B.M. Casey, D.D. McIntire, K.J. Leveno // *NEJM.* – 2001. – Vol. 344. – P. 467-471.
4. The 5-minute Apgar score as a predictor of childhood cancer: a population-cohort study in five million children / J. Li, [et al.] // *BMJ Open.* – 2012. – Vol. 2, № 4. – pii: e001095.
5. Stuart, A. Apgar scores at 5 minutes after birth in relation to school performance at 16 years of age / A. Stuart, P. Otterblad Olausson, K. Källen // *Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 118, Pt 2. – P. 201-208.
6. Ehrenstein, V. Association of Apgar scores with death and neurologic disability / V. Ehrenstein // *Clin. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 1. – P. 45-53.
7. Pre- and perinatal risk factors in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder / A. Halmoy, [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2012. – Vol. 71, №5. – P. 474-481.

8. Stoll, B.J. The newborn infant / B.J. Stoll, R.M. Kliegman // Nelson Textbook of Pediatrics / R.E. Behrman, R.M. Kliegman, H.B. Jenson. – 2007, 17th ed., - Ch. 83.
9. Predictive value of fetal scalp blood lactate concentration and pH as a marker of neurologic disability / K. Kruger, [et al.]. // Am. J. Obstet. Gynecol. 1999. – Vol. 181.- P. 1072.
10. The ontogeny of hemodynamic responses to prolonged umbilical cord occlusion in fetal sheep / G. Wassink, [et al.]. // J. Appl. Physiol. – 2007. – Vol. 103. – P. 1311-1317.
11. Motor and cognitive deficits after intrapartum asphyxia in the mature fetus / J.A. Low, [et al.]. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1988. – Vol. 158, № 2. – P. 356-361.
12. Golan, H. The effect of prenatal hypoxia on brain development: short- and long-term consequences demonstrated in rodent models / H. Golan, M. Huleihel // Dev. Sci. – 2006. – Vol. 9, №4. – P. 338-349.
13. Barker, D.J.P. In utero programming of chronic disease / D.J.P. Barker // Clin. Sci. – 1998. – Vol. 95. – P. 115-128.
14. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review / M. van Handel, [et al.]. // Eur. J. Pediatr. – 2007. – Vol. 166. – P. 645-654.
15. Long-term impact of poor birth condition on social and economic outcomes in early adulthood / D.E. Odd, [et al.]. // Pediatrics. – 2011. – Vol. 127, № 6. – P. 1498-1504.
16. Clinical outcomes of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy evaluated with diffusion-weighted magnetic resonance imaging / Y. Dag, [et al.]. // Pediatric Research. – 2000. – Vol. 47, №1. - P. 44-49.
17. Hypoxic-ischemic brain lesions found in asphyxiating neonates / Y. Nakamura, [et al.]. // Acta Pathol. Jpn. – 1986. – Vol. 36, № 4. – P. 551-563.
18. Watson, J.A. Epigenetics, the epicenter of the hypoxic response / J.A. Watson, C.J. Watson, A. McCan, J. Baugh // Epigenetics. – 2010. – Vol. 5, №4. – P. 293-296.
19. Epigenetics and fetal adaptation to perinatal events: diversity through fidelity / L.A. Joss-Moore, [et al.]. // J. ANIM SCI. – 2010. – Vol. 88. – P. E216-E222.
20. Developmental programming of cardiovascular dysfunction by prenatal hypoxia and oxidative stress / D.A. Giussani, [et al.]. // PLoS One. - 2012. – Vol. 7, №2. – P. e31017.
21. Effects of maternal hypoxia or nutrient restriction during pregnancy on endothelial function in adult male rat offspring / S.J. Williams, [et al.]. // J. Physiol. – 2005. – Vol. 565, №1. – P. 125-135.
22. Foetal hypoxia increases cardiac AT(2)R expression and subsequent vulnerability to adult ischaemic injury / Q. Xue, [et al.]. // Cardiovasc Res. – 2011. – Vol. 89, №2. – P. 300-308.

Поступила 05.02.2013 г.

Принята в печать 04.03.2013 г.

Сведения об авторах:

Беляева Л.Е. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии УО «ВГМУ»,
Пендо Л.В – магистрант кафедры патологической физиологии УО «ВГМУ»,
Лигецкая И.В. – преподаватель-стажер кафедры патологической физиологии УО «ВГМУ»,
Смирнова О.И. – студентка 3 курса лечебного факультета УО «ВГМУ».

© МАЦУК О.Н., 2013

ЛЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

МАЦУК О.Н.

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

Резюме. Атопический дерматит (АД) - одно из распространенных аллергических заболеваний детского возраста. Данная патология характеризуется и определяется изменениями в системе иммунитета на фоне наследственной предрасположенности к аллергическим и псевдоаллергическим реакциям. Атопическому дерматиту посвящено большое количество исследований. Изучаются этиология и патогенез заболевания, клиническая картина, разрабатываются критерии диагностики. В данной статье предложены схемы лечения атопического дерматита в зависимости от иммунного статуса и сопутствующей патологии.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, иммунокорригирующая терапия.

Abstract. Atopic dermatitis (AD) is one of the wide-spread allergic diseases in children. This pathology is characterized and determined by changes in the immune system against the background of genetic predisposition to allergic and pseudoallergic reactions. Many studies are devoted to atopic dermatitis. Etiology and pathogenesis of this disease, its clinical picture are investigated, diagnostic criteria are developed. In this article the schemes of treatment for atopic dermatitis, depending on the immune status and concomitant pathology are proposed.

Keywords: atopic dermatitis, kids, immunotherapy.

Одной из актуальных проблем педиатрии и детской аллергологии на сегодняшний день является проблема роста аллергических заболеваний у детей и, в частности, атопического дерматита. Атопический дерматит не только широко распространен среди популяции детей, но и характеризуется хроническим рецидивирующим течением, с факторами риска трансформации в кожно-респираторные и кожно-гастроинтестинальные

формы заболеваний, что в свою очередь существенно снижает здоровье и качество жизни детей, а также и их родителей.

Совершенствование помощи детям с атопическим дерматитом также является актуальной проблемой педиатрии, требует ранней диагностики и адекватной, своевременно начатой, комплексной терапии.

Установлено, что ведущую роль в патогенезе атопического дерматита (АД) играет сенсibilизация организма к мультиформным эндо- и экзоаллергенам в сочетании с нарушением общей биологической реактивности [1, 2, 3, 4, 5]. В то же время, склонность к затяжному, а порой и к хроническому течению АД обеспечивает четкие иммунные нарушения, что

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра педиатрии. Тел.: 8 (0212) 47-13-12 – Мацук Ольга Никоноровна.

требует адекватного иммунотерапевтического вмешательства. В плане дискуссии на первое место, в определенных случаях, может претендовать статус первичных иммунологических сдвигов с последующей следственной сенсibilизацией детского организма. Это в свою очередь определяет потребность в комплексе лечения таких пациентов иммуномодулирующих и иммунокорректирующих препаратов [6].

Цель нашей работы – определить эффективность иммунокорректирующей терапии при атопическом дерматите у детей.

На старте решения этой проблемы нами проведено клинико-иммунологическое обследование 108 детей с атопическим дерматитом в возрасте от 4 до 15 лет. Течение основного заболевания характеризовалось типичным поражением кожных покровов с зудом, расчесами и экскориациями. Локализация элементов дерматита – регионы сгибательных поверхностей, переднебоковые поверхности голеней, предплечий, ягодицы, область щек. Давность проявлений – от 2,5 до 5-6 лет. Клиническое обследование детей позволило сформировать следующие группы наблюдения:

1 группа – 34 ребенка с патологией верхнего отдела пищеварительного тракта (гастрит($n=12$), гастродуоденит($n=8$), дискинезия желчевыводящих путей ($n=6$), расстройства деятельности кардиального жома($n=4$); дуоденогастральный рефлюкс ($n=4$)). Возраст детей первой группы составил в среднем $8,4 \text{ года} \pm 1,6$.

2 группа – характеризовалась фоновым статусом дисбактериоза ($n=30$), возраст 4-5,5 лет. В этой группе определилось 2 подгруппы: 2А – дисбактериоз как следствие ранее перенесенной кишечной инфекции с использованием антибиотиков, подавляющих колонизационную резистентность кишечника ($n=12$) и 2Б – подгруппа – дисбактериоз после повторной антибиотикотерапии по поводу острой респираторной заболеваемости (по данным анамнеза) возраст от 4-х до 12 лет ($n=18$).

3 группа – дети с клинически непереносимостью пищевых продуктов ($n=28$),

возраст от 6 до 14 лет. У 16 детей (подгруппа 3А) этиологическая значимость пищевой аллергии (белок коровьего молока, куриного яйца, говядины) подтверждена аллергологическим обследованием: кожные пробы, ИФА, повышение уровня IgE. У 12 детей (подгруппа 3Б) пищевая непереносимость определялась только клинически (обострение на коже после провокационных приемов тех или иных пищевых продуктов, чаще всего это было нативное коровье молоко, овсяная крупа, томаты, блюда с использованием куриных яиц и т.п.) и не подтверждалось специфическими аллергологическими диагностическими реакциями.

4 группа ($n=16$) – дети от 4 до 15 лет. Дети с типичной клиникой атопического дерматита, торпидным течением по отношению к терапии, по форме приближающимся к хроническому. Детей этой группы характеризовала непереносимость и аллергические реакции кожи на продукты, содержащие пищевые красители, добавки, ароматизаторы и консерванты, кроме этого их объединил в одну группу статус гиповитаминоза и наличие признаков хронической интоксикации (без явных симптомов присутствия очагов хронической инфекции со стороны других систем).

С учетом полученных результатов анализа основных показателей иммунного статуса и клинико-аллергологических особенностей нами предпринята попытка введения иммуномодулирующей терапии в алгоритм лечения и реабилитации детей с АД. Из каждой группы было выбрано по 10 детей с наиболее манифестными проявлениями атопического дерматита и наиболее характерными сдвигами в системе иммунитета. По совокупности сдвигов в иммунном статусе подбирались адекватная иммуномодуляция. Повторное обследование проводилось по окончании лечения, также в катамнезе 3-х месяцев для решения вопроса о противорецидивном лечении.

Так, детям 1 группы с учетом общей тенденции к значимому снижению экспрессии Т- и В-лимфоцитов проводилась коррекция тималином, ликолипидом, витами-

ном А, а для воздействия на В-клеточную часть системы иммунитета нами выбран плазмол.

Тималин и ликопид – в возрастных дозах – как иммуномодуляторы по основному дефекту, вит. А – как иммуностимулятор, для усиления иммуностимуляции по Т-клеткам, плазмол как неспецифический регулятор В-клеточного ответа. Параллельно этому лечению осуществлялась терапия фоновых состояний (патология ЖКТ), антимиediatorное, по аллергии, общее и местное лечение измененных воспалением участков кожи.

Детям с АД группы №2 с клиническим эквивалентом статуса дисбактериоза проводился следующий комплекс иммуномодуляции: полиоксидоний, рибомунил по щадящей схеме, алоэ.

Группа №3 получала следующий комплекс иммуномодулирующего эффекта:

1. Имунофан
2. Ликопид
3. УЗ - воздействие на область надпочечников

4. 0,25% р-р дерината
5. Метилурацил

В данном комплексе имунофан и ликопид использованы как Т- миметические модуляторы по экспрессии CD25 и CD22 (опосредованный механизм), а также как модулятор по отношению к супрессорной рецепции (с учетом того, что более доступный препарат – тималин – не обладает восстанавливающей активностью в плане сниженной экспрессии и функции супрессорной популяции). Ультразвуковое воздействие на область надпочечников преследует цель косвенно ингибировать активность супрессорных клеток; деринат и метилурацил (в меньшей степени) – для переключения патологического реагирования с образованием IgE и других цитотоксических антител на нормальный уровень защиты от аллергенов и для активации процессов неспецифической реактивности.

4 схема иммуномодуляции включала соответственно основным параметрам измененной системы иммунитета:

Т-активин+энтегнин, ронколейкин, цыгапан.

Т- активин выбран нами в связи со своим четким Т-иммуномиметическим действием и способностью активировать естественную киллерную активность [10], что является необходимым для предотвращения трансформации в аутоиммунный процесс при четкой непереносимости и дисметаболическом поражении кожи при АД с причинным значимым фактором пищевых красителей и добавок. Добавляемый энтегнин (полифепан) является при этом неотъемлемой частью дезинтоксикации при перестраивающемся функционировании системы иммунитета. Второй компонент схемы – ронколейкин – обладает способностью восполнять дефицит эндогенного ИЛ2 с воспроизведением его эффектов, а биологически активная добавка «Цыгапан» включена в комплексе как способная повышать адаптационные ресурсы с нормализацией обменных процессов, в том числе и на клеточных рецепторах, что позволяет относить данное к своеобразным уникальным иммуномодуляторам косвенного действия.

Результаты обследования подтвердили клинко-лабораторный эффект, более четко выраженный к периоду катамнеза трех месяцев.

Дети, получавшие традиционное лечение согласно протоколам лечения детей с аллергическими заболеваниями, выходили на ремиссию в такие же сроки, но стабильности или относительно спокойного состояния кожи не было, а показатели ИС характеризовались практически персистирующими отклонениями, т.е. в период стихания клинических проявлений у детей с АД отмечалась только тенденция, но не полная нормализация уровня иммунокомпетентных клеток.

Заключение

1. У детей, страдающих АД, отмечается разнонаправленный и мультифакториальный характер иммунологических нарушений, которые встраиваются в пато-

логически замкнутый круг хронического аллергического и псевдоаллергического воспаления.

2. Индивидуальный характер экспрессии CD рецепторов на лимфоцитах коррелирует с этиопричинным пусковым фактором воспаления, с фоновой ситуацией и наследственной предрасположенностью.

3. Применение комплексной, последовательно назначенной иммунокорригирующей терапии обеспечивает более длительную ремиссию, восстановление основных показателей и кооперативных связей иммунитета и в последующем требует скрининговой поддерживающей терапии.

Литература

1. Баранов, А.А. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика: научно-практическая программа / А.А. Баранов. – М., 2000. – 75 с.
2. Новиков, Д.К. Патология системы иммунитета / Д.К. Новиков // Национальная академия микологии, 2003. – 368с.
3. Атопический дерматит: основы патогенеза / Ю.В. Сергеев [и др.] // Иммунопатология, алергология, инфектология. – 2001. - №3. – С. 61–73.
4. Leung, D.Y.M. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. / D.Y.M. Leung// J. Allergy Clin. Immunol. – 2000. – Vol. 105. – P. 860–876.
5. Сергеев, Ю.В. Атопический дерматит: от патогенеза к эффективной терапии / Ю.В. Сергеев // Иммунопатология, алергология, инфектология. – 2004. – №3. – С. 47–53.
6. Атопический дерматит: новые подходы к диагностике и лечению /Ю.В. Сергеев, Д.К.Новиков [и др.]// Иммунопатология, алергология, инфектология. – 2001. - №4. – С. 29–47.
7. Медицинские стандарты диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы / Р. М. Хаитов [и др.] // Аллергия, астма и клин. иммунология, 2000. – 64 с.
8. Хаитов, Р.М. Особенности функционирования иммунной системы желудочно-кишечного тракта в норме и при патологии / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Аллергия, астма и клин. иммунология. – 1998. – №4. – С. 1–7.
9. Новиков, Д.К. Медицинская иммунология / Д.К. Новиков: Минск: Высш. шк., 2005. – 303 с.
10. Хаитов, Р.М. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Аллергия, астма и клин. иммунология. – 2003. – №2. – С. 196–203.

Поступила 31.01.2013 г.
Принята в печать 04.03.2013 г.

Сведения об авторах:

Мацук О.Н. - к.м.н., доцент кафедры педиатрии УО «ВГМУ».



© СТРУПОВЕЦ И.Н., ШИШКО Г.А., 2013

ОПТИМИЗАЦИИ ОРГАНИЗАЦИОННЫХ ПОДХОДОВ К ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НЕДОНОШЕННЫМ НОВорожденным С ГИПЕРБИЛИРУБИНИЕЙ НА АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОМ ЭТАПЕ

СТРУПОВЕЦ И.Н.*, ШИШКО Г.А.**

УО «Гомельский государственный медицинский университет»*

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»**

Резюме. Изучали катамнез детей с гипербилирубинемией, родившихся недоношенными. Проанализирована частота патологических наиболее часто встречающихся состояний у детей раннего возраста в зависимости от уровня билирубина по шкале Кокингтон в неонатальном периоде.

Ключевые слова: катамнез детей, неонатальный период.

Abstract. Catamnesis of premature infants with hyperbilirubinemia was studied. The frequency of the most wide-spread pathological conditions in infants, depending on the level of bilirubin on Cockington scale over the neonatal period was analyzed.

Keywords: catamnesis of infants, neonatal period.

Заболееваемость и инвалидность детского населения остается актуальной проблемой педиатрии. Основными причинами инвалидности детей являются заболевания нервной системы и психические расстройства. Согласно литературным данным, перинатальное поражение нервной системы у новорожденных оказывает существенное влияние не только на уровень летальности новорожденных и детей раннего возраста, но и на частоту неблагоприятного их дальнейшего нервно-психического и физического развития. Кроме того, данные нарушения оказывают влияние и на формирование у детей адаптационно-компенсаторных механизмов в отдаленном периоде развития.

Целью данной работы явилось изучение нервно-психического и соматического здоровья у детей, родившихся недоношенными.

Методы

Проведен проспективно-катамнестический анализ 42 амбулаторных карт форма 112/у недоношенных детей в возрасте четырех лет, проживающих в Гомельской области. Учитывались данные осмотра педиатра, обследования специалистов (невролога, офтальмолога, ЛОР-врача, логопеда, кардиолога), а также заболеваемость и частота госпитализаций недоношенных детей.

Токсическое действие билирубина связано с массой тела при рождении, нами использована шкала Cockington. Данная шкала учитывает массу тела при рождении

Адрес для корреспонденции: 246050, г. Гомель, ул. Ланге, 5, УО «Гомельский государственный медицинский университет». Моб.тел.: +375 (29) 370-03-08 – Струповец Инна Николаевна.

и выделяет 3 зоны: I зона, в которую включаются дети с уровнем билирубина, требующим проведение фототерапии; II зона неопределенная; III зона, которая требует проведения операции заменного переливания крови.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием пакета прикладных программ «StatSoft Statistica 6.0.».

Результаты и обсуждение

Установили, что 22 (52,4%) ребенка имели признаки неврологического дефицита, которые характеризовались задержкой моторного, речевого развития. Среди 22 недоношенных детей у 19% (8) детей в течение первого года жизни выявлены признаки двигательных нарушений. У детей с синдромами двигательных расстройств отмечается более позднее формирование основных двигательных навыков. Основными характеристиками в диагностике двигательных нарушений на первом году жизни являются мышечный тонус и рефлекторная активность. Изменения мышечного тонуса проявляются в виде мышечной гипертонии, гипотонии и дистонии.

Отставание в психическом развитии установили у 7,1% (3) детей, которые характеризовались снижением внимания, нарушением моторики, недоразвитием речи, нарушением звукопроизношения.

Проанализированы патологические неврологические синдромы и данные уровня билирубина в раннем неонатальном периоде согласно шкале Cockington. Среди недоношенных детей по уровню билирубина, вошедших в зоны шкалы Cockington в неонатальном периоде, задержку речевого развития имели 10 (23,8%) детей, во второй группе детей по уровню билирубина, не вошедших в зоны шкалы Cockington с задержкой речевого развития было 3 (7,1%) детей.

Наличие неврологического дефицита отмечалось у 8 (19,0%) детей с уровнем билирубина, включенным в зоны шкалы Cockington, и у 1 (2,4%) ребенка с уровнем

билирубина, не вошедшим в зоны шкалы Cockington. Это подтверждает данные о многофакторности токсического воздействия билирубина на ЦНС, которое приводит к поражению головного мозга без грубого органического дефекта и проявляется в более позднем возрасте как задержка психического развития.

Необходимо отметить, что по данным нейросонографии среди детей с уровнем билирубина, включенным в зоны шкалы Cockington, патологии не было у 6 (28,6%) детей, у 15 (71,4%) были изменения – перивентрикулярная инфильтрация (ПВИ) у 11 (52,3%) младенцев и внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) 1 степени у 4 (19,0%).

При этом среди детей зоны с уровнем билирубина, не включенным в зоны шкалы Cockington, изменений по данным нейросонографии не было выявлено вдвое больше – у 14 (66,7%) детей и только треть младенцев имели патологические изменения: ПВИ у 5 (23,8%) младенцев, ВЖК 1 степени у 2 (9,5%) детей.

После выписки из стационара амбулаторно-поликлиническое наблюдение за недоношенными детьми осуществляется в соответствии с «Инструкцией о порядке проведения диспансеризации детей», утвержденной приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 10.05.2007 г. №352, с изменениями – приказ от 29.08.2008 г. №811. Выхаживание недоношенного ребенка после выписки из стационара осуществляется в соответствии с индивидуальной программой реабилитации, которая зависит от выявленных факторов риска развития патологии.

На основании результатов собственных исследований и систематизации литературных данных для наблюдения недоношенных новорожденных детей мы предлагаем следующую междисциплинарную программу наблюдения:

Осмотр врачом-педиатром: патронаж младенцев и их матерей с целью оказания медицинской и психологической помощи. Оценка нейрофизиологического, психологического развития в зависимости

от сроков гестации. Осмотр педиатра после выписки из стационара и далее 1 раз в две недели в течение 4-7 месяцев жизни, с 7 месяцев жизни 1 раз в месяц.

Осмотр логопедом в 3 месяца жизни совместно с психологом, затем в 5 месяцев, 7 месяцев, 9 месяцев и в 12 месяцев жизни для детей с уровнем билирубина: более 200 мкмоль/л к 72 часу жизни и массой тела 1500-2000 граммов при рождении; более 230 мкмоль/л к 72 часу жизни и массой тела более 2000 граммов при рождении.

Осмотр логопедом в 5 месяцев жизни совместно с психологом, затем в 7 месяцев, 9 месяцев и в 12 месяцев жизни для детей с уровнем билирубина более 170 мкмоль/л к 72 часу жизни для детей с массой тела до 1500 граммов при рождении.

Осмотр неврологом после выписки ребенка из стационара и далее 1 раз в месяц для всех недоношенных младенцев с гипербилирубинемией, родившихся в асфиксии с минимальными поражениями ЦНС.

Для детей с уровнем билирубина более 170 мкмоль/л к 72 часу жизни и с массой тела до 1500 граммов при рождении: осмотр неврологом совместно с инструктором по лечебной физкультуре в 5 месяцев жизни и далее ежемесячно для неврологической оценки двигательных, речевых и психических функций у ребенка.

Консультация психолога каждые два месяца жизни. Психологическое обследование проводится с целью более точной оценки психологического развития младенцев и качества взаимодействия в паре мать и дитя. Оценка ранних этапов формирования родительско-детских отношений в паре мать и младенец.

Заключение

Таким образом, сочетание минимальных нейросонографических данных поражения головного мозга (ВЖК I и ПВИ) с гипербилирубинемией являются факторами риска по развитию неврологического дефицита у недоношенных детей в раннем возрасте и требуют эффективной диспансеризации, а также профилактических мероприятий как в неонатальном периоде, так и на первом году жизни, направленных на профилактику заболеваемости и инвалидности детей.

Литература

1. Вельтищев, Ю.Е. Детская инвалидность: медицинские и социальные аспекты, меры профилактики. Лекция для врачей, Москва. – 2000. – 68 с.
2. Волгина, С.Я., Менделевич, В.Д. Нервно-психическое развитие недоношенных детей в отдаленные периоды жизни // Неврологический вестник. - 2001. - Т. XXXIII, вып. 3-4. - С. 84 – 88.
3. Володин, Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии. М.: Гэотар, 2004.
4. Гипербилирубинемия новорожденных: традиционные и новые аспекты этиологии, патогенеза и потенциальных осложнений / Г.А. Шишко [и др.] // ARS Medica. – 2008. – № 7. – С. 83 – 87.
5. Гордеев, В.И., Александрович, Ю.С. Качество жизни (QQL). Новый инструмент оценки развития детей. – СПб.: Речь, 2001. – 197с.
6. Hyperbilirubinemia in preterm infant and neurodevelopment outcome 2 years of age: Results of a National Collaborative Survey/M.van de Bor//Pediatrics Vol.83, № 6. – 1989. – P.915-920.
7. Papile, L.A. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1500 gm / L.A. Papile // J. Pediatr. – 1978. – Vol. 92. – P. 529- 534.

Поступила 27.12.2012 г.

Принята в печать 04.03.2013 г.

Сведения об авторах:

Струповец И.Н. – главный педиатр управления здравоохранения Гомельского облисполкома, Шишко Г.А. – профессор, д.м.н., заведующий кафедрой неонатологии с медицинской генетикой ГУО «БелМАПО».

© ГАЙДУК А.В., БИЗУНОК Н.А., 2013

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ КОМБИНАЦИИ АМИТРИПТИЛИНА И ВЕНЛАФАКСИНА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

ГАЙДУК А.В., БИЗУНОК Н.А.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
кафедра фармакологии

Резюме. Актуальность поиска синергичных комбинаций антидепрессантов определяется тем, что результативность монотерапии депрессивных расстройств недостаточно высока, и в качестве одной из наиболее перспективных тактик её повышения рассматривается комбинированное применение антидепрессантов различных групп. Настоящая работа посвящена изучению фармакодинамического потенциала комбинации ТЦА амитриптилина и ИОЗСиН венлафаксина в условиях неизбежного авersive воздействия.

В тесте «подвешивание за хвост» на мышах линии C57Bl/6 и тесте «вынужденное плавание» на крысах линии Wistar установлено дозозависимое синергичное действие амитриптилина и венлафаксина на поведение животных, зависящее от моноаминергической нейротрансмиссии.

Комбинация амитриптилина с венлафаксином является перспективной для дальнейшего изучения с целью последующего использования в качестве нового антидепрессивного средства комбинированного состава.

Ключевые слова: антидепрессант, комбинация, амитриптилин, венлафаксин.

Abstract. Effective treatment of patients with depression remains an urgent need in psychiatry and one of the most promising strategies for increasing therapeutic efficacy is the use of synergic antidepressants combination. The purpose of the present study was to estimate pharmacodynamic potential of TCA amitriptyline and SNRI venlafaxine combination in the conditions of non-avoided aversive impact.

In tail suspension test (TST) carried out on male C57Bl/6 mice and in forced swimming test (FST) carried out on male Wistar rats we determined dose-dependent synergic effect of amitriptyline and venlafaxine combination on animals' behavior dependent on monoaminergic neurotransmission.

Combination of amitriptyline with venlafaxine is needed for subsequent studies with the purpose of future using as a new combined antidepressant drug.

Keywords: antidepressant, combination, amitriptyline, venlafaxine.

Депрессивное расстройство – широко распространенное, гетерогенное психическое заболевание, манифестацию которого определяет совокупность

генетических, эпигенетических, средовых, социальных и личностных факторов. В настоящее время предпочтительной тактикой лечения впервые диагностированной депрессии является монотерапия антидепрессантами из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в течение 4-8 недель. По современным диагностическим критериям результативным такое лечение оказывается

Адрес для корреспонденции: 220016, г. Минск, пр. Дзержинского, 83, УО «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра фармакологии. Моб.тел.: +375 (29) 253-47-84. e-mail: avg-17@yandex.ru – Гайдук Александр Владимирович.

у 50-60% пациентов, полной клинической ремиссии достигает только 25-30% пациентов. При этом побочные эффекты СИОЗС являются причиной отказа от лечения в 10-15% случаев [1].

В связи с этим значительные усилия направлены на разработку более эффективных и безопасных антидепрессивных лекарственных средств и новых алгоритмов фармакотерапии депрессивных расстройств. Одним из наиболее перспективных подходов является комбинированное применение антидепрессантов, обладающих синергичными влияниями в отношении усиления моноаминергической нейротрансмиссии в различных отделах головного мозга [2]. Фармакологический синергизм – это явление взаимного повышения эффективности лекарственных средств при их совместном применении по сравнению с применением изолированным. Он оправдывает назначение комбинации антидепрессантов с позиций результативности лечения, и позволяет уменьшить дозы каждого из компонентов, что минимизирует побочные эффекты и токсические риски фармакотерапии [3].

Многочисленные научные работы в области психофармакологии посвящены изучению отдельных соединений и комбинаций веществ, влияющих на несколько ключевых нейротрансмиттерных моноаминергических систем (серотонинергическую, норадренергическую и дофаминергическую), нарушения в которых приводят к развитию симптомов депрессии [4]. На основе современных представлений о патогенезе депрессии предполагается, что стратегии, в основе которых лежит воздействие на несколько кортиколимбических нервных контуров, будут более эффективными у большинства пациентов, чем избирательно действующие агенты. Кроме того, фармакологические соединения, имеющие комплементарные паттерны действия, могут контролировать одновременно не только значительную часть симптомов депрессии, но и симптомов часто сопутствующих коморбидных

состояний, таких как когнитивный дефицит, десинхроноз, жилая и боль [2]. И наконец, установлено, что клинические преимущества перед монотерапией имеет совместное назначение СИОЗС с лекарственными средствами других фармакологических групп, усиливающими тем или иным образом моноаминергическую нейротрансмиссию [5,6].

Настоящая работа посвящена экспериментальному изучению психотропных эффектов комбинации трициклического соединения (ТЦА) амитриптилина и лекарственного средства из группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСиН) венлафаксина.

Методы

Изучение психотропных эффектов амитриптилина, венлафаксина и их комбинации выполнено в тестах, традиционно используемых в психофармакологии для первичного отбора антидепрессантов – тесте «вынужденное плавание» (тест Порсольта, Forced Swimming Test (FST)) и тесте «подвешивание за хвост» (Tail Suspension Test (TST)). Антидепрессивное действие в них оценивают по сокращению продолжительности периодов иммобильности животных («периодов отчаяния») в неизбежных авersive ситуациях [7]. Изучение индивидуальных и сочетанных влияний антидепрессантов на двигательную активность животных выполнено в тесте «открытое поле» (Open Field Test (OFT)).

Эксперименты выполнены на 2-х видах лабораторных животных, линии которых традиционно используются в названных испытаниях – крысы линии Wistar, мыши линии C57Bl/6 [7, 8]. Животные содержались в стандартных условиях вивария с 12-часовым искусственным освещением (с 8.00 до 20.00), имели свободный доступ к воде и пище.

Организация работы соответствовала международным этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных [9], требованиям Надлежа-

щей лабораторной практики (GLP) [10], рекомендациям по экспериментальному (доклиническому) изучению антидепрессантов [11] и методическим принципам комбинаторной фармакологии [3].

Реагенты и субстанции: амитриптилин (Н. Lundbeck A/S, Дания), венлафаксин (EGIS PLC, Венгрия). Испытуемые соединения вводили в желудок через зонд в виде суспензии на 1%-ном крахмальном геле в объеме 5 мл/кг веса (крысы) и 20 мл/кг веса (мыши), животные контрольных групп получали эквивалентное количество растворителя.

Тест «вынужденное плавание» (тест Порсольты, FST) выполняли на 42 крысах-самцах линии Wistar массой 180-250 г, разделенных на 7 групп (в каждой группе $n=6$). Тест состоял из двух сессий. В первую сессию («претест») животных поочередно на 15 минут помещали в прозрачный стеклянный цилиндр высотой 50 см и диаметром 20 см, заполненный водой на 13 см (температура воды $25 \pm 2^\circ\text{C}$). Через 24 часа (вторая сессия) животных помещали в тот же цилиндр на 5 минут («тест») и регистрировали суммарное время иммобильности [7]. Испытуемые соединения вводили 3-кратно – за 1 сутки, 4 часа и 1 час до сеанса тестирования в дозах, которые находятся в диапазоне эффективных для крыс: амитриптилин – 15 и 45 мг/кг, венлафаксин – 15 и 45 мг/кг [7, 12]. Комбинацию испытывали на двух дозовых уровнях, содержащих по 15 и по 45 мг/кг каждого из антидепрессантов.

Тест «подвешивание за хвост» (TST) выполняли на 42 мышах-самцах линии C57Bl/6 массой 18-24 г, разделенных на 7 групп (в каждой группе $n=6$). В работе использовали установку, позволяющую обеспечить стандартные условия выполнения теста [13]. Тестирование продолжалось 6 минут с регистрацией суммарного времени иммобильности. Исследуемые соединения вводили за 1 час до теста в дозах, находящихся в диапазоне эффективных для мышей: амитриптилин – 7 и 21 мг/кг, венлафаксин – 7 и 21 мг/кг [14]. Комбинацию испытывали на двух дозовых уровнях, со-

держащих по 7 и по 21 мг/кг каждого из антидепрессантов.

Тест «открытое поле» выполняли на 42 мышах-самцах линии C57Bl/6 массой 18-24 г, разделенных на 7 групп (в каждой группе $n=6$). Для выполнения теста использовали установку, пол которой (50×50 см) разделен на 25 квадратов равных размеров, высота стенок 40 см. Двигательную активность животных оценивали по количеству пересеченных квадратов. Длительность сеанса тестирования составляла 5 мин. Амитриптилин и венлафаксин при изучении индивидуальных и комбинированных эффектов назначали в дозах 21 мг/кг за 1 час до теста.

При проведении тестов осуществлялась непрерывная видеозапись с целью последующей верификации результатов.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием ППП Statistica 6.1. Для оценки различий показателей опытных и контрольных групп использовали непараметрические методы статистического анализа (ранговый дисперсионный анализ по Краскелу-Уоллису и тест Манна-Уитни), различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Анализ фармакодинамического взаимодействия антидепрессантов выполняли по методу T.Chou [3] при помощи специально разработанного интерактивного алгоритма. Взаимодействие лекарственных средств оценивали по значению комбинаторного индекса (CI), который рассчитывался по формуле:

$$CI = \sum_{j=1}^n \frac{(D)_j}{(D_x)_j}$$

где $(D)_j$ – доза лекарственного средства, оказывающая эффект определенной силы при комбинированном назначении; $(D_x)_j$ – доза лекарственного средства, оказывающая аналогичный эффект при индивидуальном назначении.

Значения комбинаторного индекса трактовали в соответствии со следующей шкалой: $<0,1$ – очень сильный синергизм (5+); 0,1-0,3 – сильный синергизм (4+); 0,3-

0,7 – синергизм (3+); 0,7-0,85 – умеренный синергизм (2+); 0,85-0,9 – слабый синергизм (1+); 0,9-1,1 – аддитивный эффект (0); 1,1-1,2 – слабый антагонизм (1-); 1,2-1,45 – умеренный антагонизм (2-); 1,45-3,3 – антагонизм (3-); 3,3-10,0 – сильный антагонизм (4-); >10 – очень сильный антагонизм (5-).

Индекс снижения дозы (DRI) компонентов комбинации рассчитывали по формуле:

$$DRI_j = \frac{(D_x)_j}{(D)_j}$$

Значение DRI показывает, во сколько раз можно снизить дозу каждого компонента в комбинации для достижения эффекта, сопоставимого с индивидуальным действием компонента.

Результаты

Индивидуальное и сочетанное действие amitriptилина, венлафаксина и их комбинации на поведение крыс в тесте «вынужденное плавание» представлено на рисунке 1. В контрольной группе животных время иммобильности составило 252 с (186-278). Венлафаксин в испытанных дозах (15 мг/кг и 45 мг/кг) и amitriptилин в дозе 15мг/кг не оказывали значительного влияния на регистрируемый параметр: 235 с (197-289), 261 с (189-290) и 227 с (205-287), соответственно ($p>0,05$). ТЦА в дозе 45мг/кг сокращал время иммобильности на четверть по отношению к контролю – до 184 с (151-213) ($p<0,05$). При введении комбинации «15мг/кг amitriptилина + 15 мг/кг венлафаксина» время иммобильно-

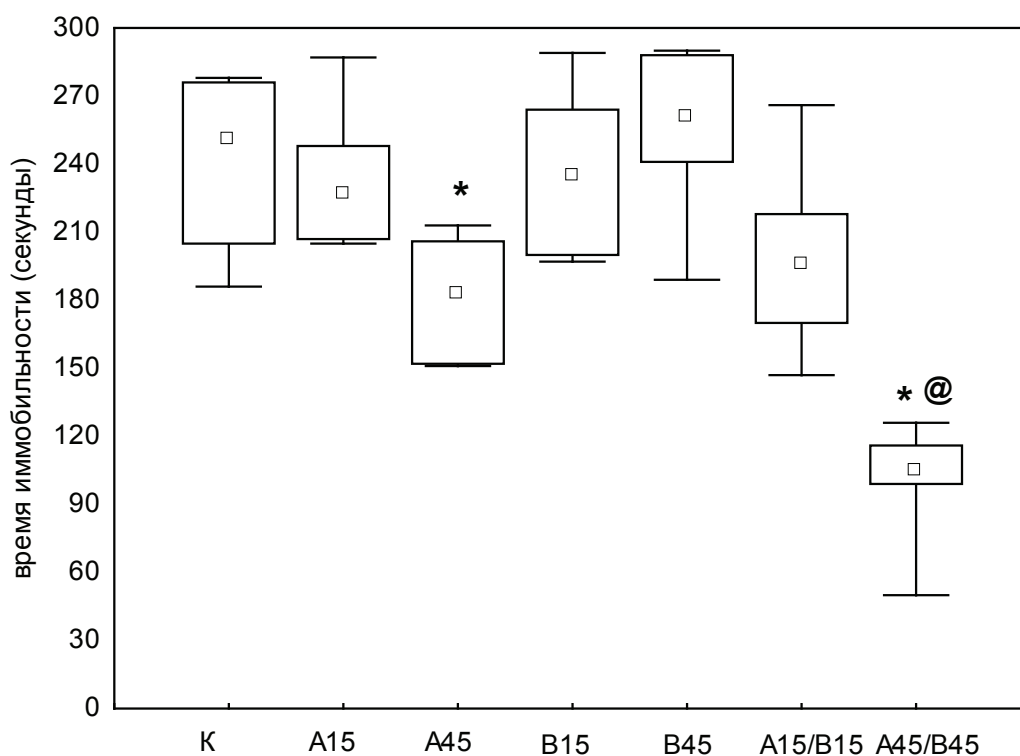


Рис. 1. Индивидуальное и комбинированное действие amitriptилина и венлафаксина у крыс линии Wistar в тесте Порсолта по критерию «продолжительность иммобильности».

Примечание: результаты представлены в виде медианы, интерквартильного размаха (25-75%), минимальных и максимальных значений ($n=6$).

К – контроль; A15 и A45 – amitriptилин в дозах 15 и 45 мг/кг; B15 и B45 – венлафаксин в дозах 15 и 45 мг/кг; A15/B15 – комбинация amitriptилина (15 мг/кг) и венлафаксина (15 мг/кг); A45/B45 – комбинация amitriptилина (45 мг/кг) и венлафаксина (45 мг/кг); * – различия достоверны по сравнению с контролем, @ – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей amitriptилин (45 мг/кг) (U-критерий Манна-Уитни, $p<0,05$).

сти животных существенно не отличалось от контрольного показателя – 197 с (147-266) ($p>0,05$). В группе, получавшей более высокие дозы антидепрессантов «45 мг/кг амитриптилина + 45 мг/кг венлафаксина», оно снизилось более чем в два раза и составило 105 с (50-126) ($p<0,05$), достоверно отличаясь от группы, получавшей ТЦА в соответствующей дозе.

Действие амитриптилина, венлафаксина и их комбинации на поведение мышей в тесте «подвешивание за хвост» представлены на рисунке 2. В контрольной группе животных время иммобильности составило 148 с (106-183). Оба антидепрессанта и амитриптилин (7 и 21 мг/кг) и венлафаксин

(7 и 21 мг/кг) дозозависимо уменьшали регистрируемый параметр - 95 с (76-123), 49 с (29-75), 80 с (62-103) и 49 с (33-78), соответственно ($p<0,05$). Комбинация антидепрессантов «7 мг/кг амитриптилина + 7 мг/кг венлафаксина» снижала время иммобильности животных до 79 с (39-94) ($p<0,05$), что было сопоставимо с индивидуальными эффектами компонентов. При назначении комбинации «21 мг/кг амитриптилина + 21 мг/кг венлафаксина» время иммобильности уменьшилось в 7 раз в сравнении с контролем и составило 21 с (15-38), достоверно отличаясь от аналогичных показателей для групп, получавших и ТЦА, и ИОЗСиН в соответствующих дозах ($p<0,05$).

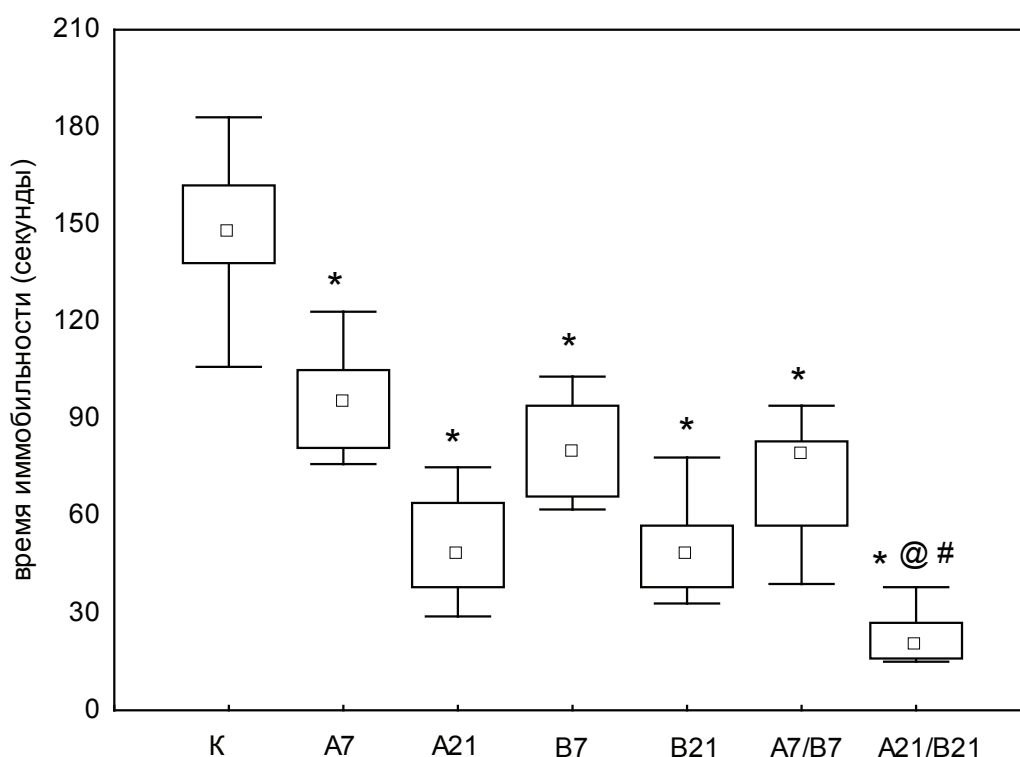


Рис. 2. Индивидуальное и комбинированное действие амитриптилина и венлафаксина в тесте «подвешивание за хвост» (TST) у мышей линии C57Bl/6 по критерию «продолжительность иммобильности».

Примечание: результаты представлены в виде медианы, интерквартильного размаха (25-75%), минимальных и максимальных значений ($n=6$).

К – контроль; A7 и A21 – амитриптилин в дозах 7 и 21 мг/кг; B7 и B21 – венлафаксин в дозах 7 и 21 мг/кг; A7/B7 – комбинация амитриптилина (7 мг/кг) и венлафаксина (7 мг/кг); A21/B21 – комбинация амитриптилина (21 мг/кг) и венлафаксина (21 мг/кг); * – различия достоверны по сравнению с контролем, @ – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей амитриптилин (21 мг/кг), # – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей венлафаксин (21 мг/кг) (U-критерий Манна-Уитни, $p<0,05$).

Расчет результата взаимодействия, выполненный по методу Т. Chou, показал, что в диапазоне доз, обеспечивающих при индивидуальном назначении устойчивый 65% эффект ($\sim ED_{65}$) в тесте «подвешивание за хвост», амитриптилин и венлафаксин демонстрируют фармакологический синергизм и при их совместном назначении для достижения аналогичного эффекта дозы каждого из антидепрессантов могут быть снижены более чем в 2 раза (табл. 1).

В тесте «открытое поле» амитриптилин, венлафаксин и их комбинация не оказывали значимого влияния на двигательную активность животных при назначении в дозах по 21 мг/кг, эффективных в TST (табл. 2).

Обсуждение

В настоящей экспериментальной работе представлены результаты изучения психотропных эффектов комбинации эталонного трициклического соединения амитриптилина с лекарственным средством из группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина венлафаксином. Оба антидепрессанта нарушают работу белков-переносчиков серотонина и норадреналина, препятствуя обратному нейрональному захвату этих медиаторов. Результатом является повышение внеклеточных уровней биогенных аминов в ЦНС и усиление серотонинергической и норадренергической нейротрансмиссии. Кроме того, амитриптилин и вен-

Таблица 1

Фармакодинамическое взаимодействие амитриптилина и венлафаксина на уровне E65 (метод Т. Chou)

Соединение	Доза (мг/кг)	CI		DRI		Сила и направленность взаимодействия	Результат
		М	ДИ ₉₅	М	ДИ ₉₅		
Амитриптилин	21	0,74	0,49/0,99	2,47	1,67/3,27	++	Умеренный синергизм
Венлафаксин	21			3,91	2,04/5,77		

Примечание: М – усредненное значение показателя, ДИ95 – 95 % доверительный интервал.

Таблица 2

Индивидуальное и комбинированное действие амитриптилина и венлафаксина в тесте «открытое поле» (OFT) у мышей линии C57Bl/6 по критерию «количество посещенных квадратов»

Группа	Доза (мг/кг)	Количество посещенных квадратов
Контроль	-	136 (117-149)
Амитриптилин	21	143 (111-151)
Венлафаксин	21	144 (135-154)
Комбинация амитриптилин венлафаксин	21	131 (106-155)
	21	

Примечание: результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-75%).

лафаксин повышают уровень дофамина в префронтальной коре, нарушения моноаминергической нейротрансмиссии в которой критичны для развития симптомов депрессии. В префронтальной коре отсутствуют белки-переносчики дофамина, а их функцию выполняют транспортные белки норадреналина, поэтому нарушение работы этих белков ведет к одновременному приросту концентраций норадреналина и дофамина.

Кроме того, амитриптилин является антагонистом 5-НТ₂-серотониновых рецепторов. При блокаде этих рецепторов на ГАМК-ергических нейронах ствола мозга устраняются тормозные влияния на норадренергические и дофаминергические нейроны, что также обеспечивает повышение концентрации норадреналина и дофамина в синапсах префронтальной коры

За счет вышеописанных молекулярных механизмов действия амитриптилин и венлафаксин восстанавливают моноаминергическую нейротрансмиссию в головном мозге, устраняя при этом депрессивную симптоматику [1, 2].

Результаты клинического изучения амитриптилина позволяют признать его самым эффективным антидепрессантом XX века [15]. Несмотря на высокую эффективность, он в настоящее время не является препаратом первого ряда при лечении депрессивных расстройств, поскольку обладает широким спектром побочных и токсических эффектов, к которым относятся: со стороны центральной нервной системы – седация, спутанность сознания, галлюцинации, экстрапирамидные нарушения, тремор, судороги, кома; со стороны сердечно-сосудистой системы – ортостатический коллапс, аритмии, остановка сердца; со стороны вегетативной нервной системы – нарушение зрения, затруднение мочеиспускания, констипация; увеличение массы тела [1, 2, 16].

В отличие от амитриптилина венлафаксин, наряду с СИОЗС, в последнее десятилетие используется как средство первого ряда в лечении впервые выявленных депрессивных расстройств. Его анти-

депрессивная эффективность превышает таковую средств, избирательно действующих на серотонинергическую нейротрансмиссию [17]. Профиль же безопасности венлафаксина уступает профилю СИОЗС и характеризуется значительным количеством побочных эффектов. Наиболее значимыми из них являются: со стороны центральной нервной системы – головная боль, бессонница, жажда, тремор; со стороны сердечно-сосудистой системы – тахикардия, повышение артериального давления; со стороны пищеварительной системы – тошнота, рвота, констипация; со стороны половой системы – нарушения эякуляции, эрекции, аноргазмия, снижение либидо [1, 2, 16].

Комбинация амитриптилина с венлафаксином интересна не только в отношении синергизма по антидепрессивному действию, но и с позиций уменьшения в этом случае назначаемых доз антидепрессантов, что позволит сократить количество и уменьшить тяжесть побочных эффектов им присущих.

В двух поведенческих тестах - тесте «вынужденное плавание» (FST) и тесте «подвешивание за хвост» (TST), выполненных на 2-х видах лабораторных животных, осуществлено сравнительное изучение индивидуального и комбинированного действия амитриптилина и венлафаксина.

В TST как амитриптилин, так и венлафаксин дозозависимо уменьшали общее время иммобильности мышей. При комбинированном применении установлено, что антидепрессанты усиливают эффекты друг друга. При анализе фармакодинамических взаимодействий изучаемых соединений по методике Т.Сhou установлен синергизм по психотропному эффекту на уровне ED₆₅ (21 мг/кг амитриптилина + 21 мг/кг венлафаксина).

При этом результаты, полученные в тесте «открытое поле», позволяют исключить возможность неспецифического активирующего влияния антидепрессантов и их комбинации на локомоторную активность мышей линии C57Bl/6 в испытанных дозах. На этом основании можно конста-

тировать, что увеличение двигательной активности животных в тесте «подвешивание за хвост» (уменьшение общего времени иммобильности) обусловлено непосредственно психотропными эффектами (антидепрессивным действием) amitriptилина и венлафаксина.

Что касается FST у крыс, то меньшую «чувствительность» этого теста можно объяснить как межвидовыми вариациями биологического ответа, так и тем обстоятельством, что формирующаяся в FST габитуация маскирует антидепрессивное действие amitriptилина и венлафаксина [18]. Тем не менее, в названном тесте установлено, что венлафаксин потенцирует действие amitriptилина.

На основании имеющихся в настоящее время данных о фармакодинамическом профиле испытанных антидепрессантов, синергизм amitriptилина и венлафаксина можно объяснить одновременным усилением влияний трех ключевых моноаминергических систем – серотониновой, норадреналиновой и дофаминовой. Такая комбинация потенциально способна нивелировать абсолютное большинство симптомов депрессивного расстройства. Вероятно, она могла бы использоваться для фармакотерапии впервые манифестирующей эндогенной депрессии, эффективное купирование которой является залогом долгосрочного благоприятного течения этого хронического заболевания. [2].

На основании полученных результатов можно констатировать, что комбинация ТЦА amitriptилина с ИОЗСиН венлафаксином является перспективной для дальнейшего изучения с позиции разработки новых антидепрессивных средств комбинированного состава и новых алгоритмов лечения пациентов, страдающих депрессивными расстройствами.

Заключение

1. В тестах «подвешивание за хвост» на мышах линии C57Bl/6 и «вынужденное плавание» на крысах линии Wistar установлено дозозависимое синергичное

действие amitriptилина и венлафаксина, оцениваемое по критериям экспериментальной психофармакологии как антидепрессивное.

2. Комбинация amitriptилина и венлафаксина является перспективной для дальнейшего изучения с позиции разработки новых антидепрессивных средств комбинированного состава, а также новых алгоритмов лечения пациентов, страдающих депрессивными расстройствами.

Литература

1. Schatzberg, A.F. The american psychiatric publishing textbook of psychopharmacology / A.F. Schatzberg, C.B. Nemeroff 3rd ed. - Washington, DC: American Psychiatric Press, 2010. – 1858 p.
2. Stahl, S.M. Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications / S.M. Stahl 3rd ed. – UK, Cambridge: Cambridge University Press, 2008. – 1117 p.
3. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies / T. Chou // Pharmacological reviews. - 2006. - V. 58. - P. 621-681.
4. Dual- and triple-acting agents for treating core and co-morbid symptoms of major depression: novel concepts, new drugs / M.J. Millan // Neurotherapeutics. - 2009. - Vol. 6. - P. 53-77.
5. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials / N.A. Crossley [et al.] // Journal of Clinical Psychiatry. – 2007. - Vol. 68. N6. – P. 935-940.
6. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis / G.I. Papakostas [et al.] // Journal of Clinical Psychiatry. – 2007. - Vol. 68. N6. – P. 826-831.
7. Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice / V. Castagne [et al.] // Curr. Protoc. Neurosci. - 2011. - S.55. - P.8.10A.1-8.10A.14.
8. Feeling strained? Influence of genetic background on depression-related behavior in mice: a review / L.H. Jacobson // Behav. Genet. - 2007. - Vol. 37. - P. 171-213.
9. Постановление Межпарламентской Ассамблеи государств – участников СНГ 31 октября 2007 г. №29-17 о модельном законе «Об обращении с животными».
10. Надлежащая лабораторная практика. ТКП 125-2008 (02040).
11. Хабриев, Р.У. Руководство по эксперименталь-

- ному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев - Москва, 2005. – 827 с.
12. Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? / F. Borsini [et al.] // Psychopharmacology. -1988. – Vol. 94. – P. 147-160.
 13. The tail suspension test: a new method for screening antidepressant drugs / L. Steru [et al.] // Psychopharmacology. - 1985. – Vol. 85. – P. 367–370.
 14. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice / J.F. Cryan [et al.] // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. - 2005. – Vol. 29. – P. 571–625.
 15. Amitriptyline versus the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials / C. Barbui // The British Journal of Psychiatry. - 2001. - Vol. 178. - P. 129-144.
 16. Stahl, S.M. Essential psychopharmacology: the prescribers guide / S.M. Stahl - UK, Cambridge: Cambridge University Press, 2005. – 571 p.
 17. The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression. A meta-analysis / M. Bauer // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2009. - Vol. 259. - P. 172–185.
 18. Searching-waiting strategy: a candidate for an evolutionary model of depression? / B. Thierry [et al.] // Behav. Neural. Biol. – 1984. – Vol. 41. – P. 180-189.

Поступила 03.01.2013 г.

Принята в печать 04.03.2013 г.

Сведения об авторах:

Гайдук А.В. – аспирант кафедры фармакологии УО «БГМУ»,

Бизунок Н.А. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой фармакологии УО «БГМУ».



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ЦИКЛОФЕРОН» В ТАБЛЕТКАХ У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

ПРАВАДА Н.С., БУДРИЦКИЙ А.М., СЕРЕГИНА В.А.

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

Резюме. В статье проанализирована клиническая эффективность и побочные эффекты применения лекарственного средства «Циклоферон» в таблетках у пациентов с распространенными формами туберкулеза легких с бактериовыделением. В результате проведенных исследований выявлено, что назначение циклоферона позволяет добиться в более ранние сроки исчезновения симптомов интоксикации, легочных симптомов и аускультативных проявлений. Также отмечается положительная динамика показателей периферической крови (количества лейкоцитов, лимфоцитов, сегментоядерных лейкоцитов, СОЭ). На фоне применения циклоферона выявлено уменьшение инфильтративных изменений в легких и закрытие полостей распада в более ранние сроки. Побочные реакции при применении циклоферона в таблетках у пациентов с туберкулезом легких встречались крайне редко (0,3% случаев). Полученные данные дают основание применять «Циклоферон» в таблетках в комплексной терапии пациентов с туберкулезом легких.

Ключевые слова: циклоферон, туберкулез легких, лечение, эффективность.

Abstract. In this article we have analyzed clinical efficacy and adverse effects of Cycloferon medicinal preparation tablets taken by patients with severe disseminated forms of pulmonary tuberculosis with bacterial discharge. As a result of the conducted studies we have revealed that Cycloferon administration allows to achieve the disappearance of intoxication signs, pulmonary symptoms and auscultation manifestations within a shorter time. The positive dynamics of peripheral blood indices (white blood cells count, lymphocytes count, the quantity of segmented leucocytes and ESR) was also observed. In patients taking Cycloferon we revealed the decrease of pulmonary infiltrative changes and the closure of destruction cavities in a shorter space of time. The adverse reactions on Cycloferon tablets use occurred extremely rarely (0,3% of cases). The data received give us the grounds for Cycloferon tablets use in complex therapy of patients with pulmonary tuberculosis.

Keywords: Cycloferon, tuberculosis, antituberculous drugs, efficacy.

Опыт лечения пациентов с распространенными формами туберкулеза легких показывает, что применение только этиотропной терапии не всегда

приводит к желаемому результату [1]. Иммунный дисбаланс выявляется у 98% пациентов с туберкулезом легких, от чего во многом зависит течение и исход туберкулеза. Туберкулез относят к цитокин-зависимым иммунодефицитам [3]. Дисбаланс между Th1 и Th2 иммунным ответом приводит к развитию иммунной патологии [2,

Адрес для корреспонденции: 210020, г. Витебск, пер. Прибережный, д.7. Моб.тел.: +375 (33) 645-59-58, e-mail: provada@mail.by – Правада Наталья Сергеевна.

3, 4]. Низкая продукция интерферона гамма и альфа, усиленная продукция активированных форм кислорода фагоцитирующими клетками и преобладание $CD8^+$ по сравнению к $CD4^+$ способствуют более тяжелому течению заболевания. Индукторы интерферона способствуют синтезу ряда цитокинов и биорегуляции цитокиновой сети [5]. Применение индукторов интерферона в комплексном лечении туберкулеза повышает эффективность терапии [6, 7]. Циклоферон является низкомолекулярным индуктором интерферона с выраженной интерферогенной активностью, сохраняющейся в течение 3-х суток, что и определяет широкий спектр его биологической активности. Он обладает низкой токсичностью, не расщепляется в печени, кумулируется в организме [8, 9, 10]. Циклоферон начинает индуцировать интерферон гамма через 4-8 часов после введения, максимально повышает его через 8 часов, постепенно снижая к 24 часам и полностью действие его исчезает через 48 часов. Повышение уровня цитокинов в ответ на патоген и экспрессия нормального количества рецепторов к ним на клетках необходимы для полноценного функционирования цитокиновой системы. После связывания рецепторов с цитокином интернализуются комплексы цитокин-рецептор внутри клетки. Новые рецепторы на поверхности клеток появляются постепенно в течение 24-36 часов. В этот период клетки анергичны к новым дозам цитокина. Поэтому эффективно применять прерывистые дозы препаратов интерферона и их индукторов (три раза в неделю) [5]. Таким образом, учитывая механизм действия циклоферона на биорегуляцию цитокиновой сети, представляется важным использование и применение данного лекарственного средства в комплексной терапии пациентов с туберкулезом органов дыхания.

Цель исследования – оценка клинической эффективности и нежелательных побочных реакций при применении лекарственного средства «Циклоферон» в таблетках у пациентов с туберкулезом органов дыхания.

Методы

В исследованиях нежелательных побочных реакций при применении препарата «Циклоферон» в таблетках у пациентов с туберкулезом лёгких приняло участие 300 человек. Исследования проводились на базе УЗ «Витебский областной клинический противотуберкулезный диспансер», ГУ «Республиканская туберкулезная больница» «Сосновка» и УЗ «Богусhevская областная туберкулезная больница». В исследовании клинической эффективности «Циклоферон» в таблетках принимало участие 56 пациентов с диагнозом инфильтративного и диссеминированного туберкулеза легких с бактериовыделением. Диагноз ставился на основании совокупности клинико-лабораторных данных в соответствии с классификацией МКБ-10.

Исследование рандомизированное, пострегистрационное, контрольно-сравнительное. В контрольной группе наблюдалось 28 пациентов, которые получали лечение согласно соответствующему режиму химиотерапии противотуберкулёзными лекарственными средствами (ПТЛС) без циклоферона. Из них с диагнозом инфильтративный туберкулез легких с «бактериовыделением» – 27 человек, «диссеминированный туберкулез легких с бактериовыделением» – 1 человек. При рентгенологическом исследовании достоверное наличие каверн выявлено у 19 (67%) человек. Наличие лекарственной устойчивости (ЛУ) в виде моно- и полирезистентности выявлено у 23 человек (82%). Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) у 2 человек (7%). Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) у 1 человека (3,5%). В основной группе наблюдалось 28 пациентов, которые получали ПТЛС согласно соответствующему режиму химиотерапии в сочетании с циклофероном. Из них с диагнозом инфильтративного туберкулеза легких с бактериовыделением – 24 человека, диссеминированного туберкулеза легких с бактериовыделением – 4 человека.

Наличие фазы распада при рентгенологическом исследовании выявлено у 22 (79%) человек. Лекарственная устойчивость в виде моно и полирезистентности выявлена у 15 человек (54%), МЛУ – 5 человек (18%), ШЛУ – 1 человек (3,5%). Среди пациентов контрольной группы – 18 мужчин и 10 женщин; основной группы – 23 мужчины и 5 женщин. Возраст пациентов контрольной группы составил от 22 до 70 лет (средний возраст 46 лет, мода 51 год). Возраст пациентов основной группы составил от 18 до 66 лет (средний возраст 41 год, мода 54 года). Обе группы пациентов статистически значимо не отличались по полу и возрасту (t-критерий Стьюдента $p > 0,05$).

Критериями включения пациентов в исследование явились: наличие впервые выявленных распространенных форм туберкулеза легких с бактериовыделением у пациентов в возрасте от 18 до 70 лет мужского и женского пола; отсутствие ВИЧ-инфицирования у пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. Критерии исключения: ВИЧ-инфицирование у пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания; наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний, вследствие которых ожидаемая продолжительность жизни пациента составляет менее 12 месяцев; наличие психических заболеваний, которые могут неблагоприятно повлиять на оценку исследования. Критерии выбытия из исследования: отказ от дальнейшего участия пациента в исследовании (отказ в письменной форме); нарушение пациентом времени прохождения контрольных точек обследования; индивидуальная непереносимость компонентов препарата; иные причины, зависящие и независящие от пациента (должны быть указаны в карте пациента).

В комплексной терапии пациентов с туберкулезом легких использовался «Циклоферон» в таблетках, который назначался по схеме: 4 таблетки (600 мг) – 3 раза в неделю в течение 3-х месяцев. Препарат «Циклоферон» 150 мг в таблетках

зарегистрирован на территории Республики Беларусь (регистрационный номер – № 4999/01/08) и разрешен к применению в клинической практике. Производство и хранение исследуемого лекарственного средства, а также обращение с ним осуществлялось в соответствии с правилами надлежащей производственной практики (GMP). Пациенты обследовались по единой программе. Оценка клинической эффективности результатов лечения проводилась на основании определения клинических, лабораторных методов (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови), бактериологических (бактериоскопия мокроты с окраской по Циль-Нильсену, бактериологическое исследование методом посева мокроты на твёрдую питательную среду Финна II), рентгенологических (рентгенография органов грудной клетки, послойная томография органов грудной клетки, компьютерная томография органов грудной клетки). Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы «Статистика 6.1». Основным критерием эффективности комплексной терапии с применением циклоферона в таблетках явились сроки сокращения длительности основных симптомов заболевания, уменьшение рентгенологических проявлений в лёгких, закрытие полостей распада, нормализация лабораторных показателей, а также сроки абациллирования мокроты, при этом учитывались вероятные побочные реакции на лекарственные средства.

Результаты и обсуждение

Инттоксикационный синдром при поступлении выявлен в основной группе у 18 (67%) человек, в контрольной группе – у 12 (43%) человек (по критерию Манна-Уитни $p > 0,05$). К концу третьего месяца лечения симптомы интоксикации исчезли в основной группе у 89% обследуемых, в контрольной группе – у 91%. В основной группе продолжительность симптомов интоксикации составила от 3 до 30 дней

(в среднем 14,6 дня, мода 5). В контрольной группе длительность симптомов интоксикации составила от 1 до 90 дней (в среднем 33,7 дня, мода 30). По критерию Манна-Уитни статистических различий в исчезновении интоксикационного синдрома не выявлено ($p>0,05$), однако симптомы интоксикации в основной группе исчезли на 56,6% раньше, чем в контрольной ($p=0,0024$). Относительная частота (ОЧ) симптома интоксикации через 20 дней от начала лечения в сравниваемых группах составила 0,399 (Доверительный интервал (ДИ) 0,217 – 0,734). Разность относительных частот (РОЧ) равна 0,609 (ДИ 0,266 – 0,783). Число больных, нуждающихся в лечении (ЧБНЛ), – 2 (ДИ 5 - 1) [11]. Жалобы на кашель при поступлении предъявляли в основной группе – 24 (86%) человека, в контрольной группе – 17 (61%) человек (по критерию Манна-Уитни $p>0,05$). К концу третьего месяца лечения кашель прекратился в основной группе у 23 (96%) человек, в контрольной группе – у 15 (88%) человек. В основной группе длительность кашля составила от 4 до 36 дней (в среднем 16 дней, мода 15). В контрольной группе – от 7 до 60 дней (в среднем 29,6 дня, мода 30). По критерию Манна-Уитни статистических различий в исчезновении кашля не выявлено ($p>0,05$), однако продолжительность кашля статистически значимо меньше (на 46,0%) в основной группе ($p=0,0057$). ОЧ симптома кашля через 20 дней после лечения составила 0,301 (ДИ 0,1317 - 0,6880). РОЧ 0,699 (ДИ 0,312 - 0,868). ЧБНЛ 2 (5 - 1). Одышка выявлена среди пациентов основной группы у 9 (32%) человек, контрольной группы – у 10 (36%) человек. Одышка исчезла у 7 (78%) пациентов основной группы в течение 4 – 70 дней (в среднем спустя 31,16 дня), у 6 (60%) пациентов контрольной группы в течение 8 - 60 дней (в среднем спустя 28,6 дня). Достоверных отличий по исчезновению и длительности одышки в группах с циклофероном и без циклоферона не выявлено ($p=0,84$). ОЧ исчезновения одышки через 30 дней составила 0,8 (ДИ 0,3524 – 1,8162). РОЧ составила 0,2

(ДИ -0,8162 – 0,6476). ЧБНЛ 8 (ДИ -3 – 2). Сухие и (или) влажные хрипы, преимущественно рассеянные, выслушивались у пациентов основной группы у 18 (62%) человек, контрольной группы – у 16 (59%) человек. После трёх месяцев лечения ПТЛС аускультативная картина в лёгких нормализовалась в основной группе у 17 (94%), в контрольной группе у 12 (76%) человек. Длительность аускультативных изменений в лёгких в основной группе составила 23,4 дня (минимум 4 дня, максимум 60 дней), в контрольной группе в среднем 41,6 дня (минимум 7 дней, максимум 180 дней). На фоне ПТЛС с применением циклоферона в таблетках локальные проявления воспалительной реакции в лёгких в виде сухих и влажных хрипов исчезли на более ранних сроках лечения по сравнению с контрольной группой, где использовали только ПТЛС. При анализе рентгенологических изменений в лёгких положительная динамика в виде рассасывания и уменьшения инфильтрации выявлена в основной группе у 26 (93%) пациентов, в контрольной группе у 24 (86%) пациентов. В среднем положительная рентгенологическая динамика у пациентов основной группы выявлена спустя 2,75 месяца, в контрольной группе – 3,73 месяца ($p=0,015$). Закрытие полостей распада наблюдалось в основной группе у 19 (83%) пациентов, в контрольной группе – у 10 (53%) пациентов ($p=0,04$). Время закрытия полостей распада у пациентов основной группы составило в среднем 3,21 месяца, в контрольной группе – 3,8 месяца. ОЧ закрытия каверны через 3 месяца от начала лечения составила 0,5952 (ДИ 0,3556 – 0,9962). РОЧ 0,4048 (ДИ 0,038 – 0,6444). ЧБНЛ 3 (469-2). Абациллирование пациентов методом бактериоскопии в среднем в основной группе произошло через 1,78 месяца, в контрольной группе – через 1,87 месяца; методом посева на твердую питательную среду Финна II в основной группе – 1,78 месяца, в контрольной группе – 1,88 месяца. Сравнительный анализ показателей периферической крови проведен в обеих группах. Результаты представлены в таблице 1, 2.

Таблица 1

Динамика показателей периферической крови у пациентов контрольной группы

Показатели периферической крови	Среднее	Минимум	Максимум	Стандартное отклонение
Количество лейкоцитов до лечения	8,5x10 ⁹	4,0 x10 ⁹	14,7 x10 ⁹	2,8
Количество лейкоцитов через 1 месяц лечения	7,9 x10 ⁹	4,0 x10 ⁹	13,4 x10 ⁹	2,2
Количество лейкоцитов через 2 месяца лечения	7,6 x10 ⁹	4,0 x10 ⁹	13,9 x10 ⁹	2,9
Количество лейкоцитов через 3 месяца лечения	7,1 x10 ⁹	4,0 x10 ⁹	14,2 x10 ⁹	2,9
Палочкоядерные лейкоциты до лечения	6,5%	1,0%	18,0%	4,3
Палочкоядерные лейкоциты через 1 месяц лечения	5,0%	1,0%	15,0%	3,3
Палочкоядерные лейкоциты через 2 месяца лечения	6,0%	1,0%	26,0%	5,2
Палочкоядерные лейкоциты через 3 месяца лечения	4,4%	1,0%	10,0%	2,5
Сегментоядерные лейкоциты до лечения	59,1%	38,0%	77,0%	8,9
Сегментоядерные лейкоциты через 1 месяц лечения	56,5%	39,0%	76,0%	7,9
Сегментоядерные лейкоциты через 2 месяца лечения	54,2%	29,0%	73,0%	10,7
Сегментоядерные лейкоциты через 3 месяца лечения	56,1%	39,0%	79,0%	10,0
Лимфоциты до лечения	24,5%	8,0%	37,0%	7,3
Лимфоциты через 1 месяц лечения	28,6%	13,0%	43,0%	7,6
Лимфоциты через 2 месяца лечения	29,9%	9,0%	51,0%	11,1
Лимфоциты через 3 месяца лечения	29,8%	6,0%	46,0%	9,4
Моноциты до лечения	7,6%	2,0%	15,0%	3,1
Моноциты через 1 месяц лечения	9,3%	2,0%	68,0%	11,9
Моноциты через 2 месяца лечения	6,6%	2,0%	14,0%	3,0
Моноциты через 3 месяца лечения	8,4%	3,0%	27,0%	4,6
Соз до лечения	20,0 мм/ч	1,0 мм/ч	57,0 мм/ч	15,4
Соз через 1 месяц лечения	22,8 мм/ч	3,0 мм/ч	63,0 мм/ч	16,5
Соз через 2 месяца лечения	19,9 мм/ч	4,0 мм/ч	60,0 мм/ч	14,5
Соз через 3 месяца лечения	16,4 мм/ч	2,0 мм/ч	58,0 мм/ч	16,5

Таблица 2

Динамика показателей периферической крови у пациентов основной группы

Показатели периферической крови	Среднее	Минимум	Максимум	Стандартное отклонение
Количество лейкоцитов до лечения	8,6 x10 ⁹	4,0 x10 ⁹	15,1 x10 ⁹	2,6
Количество лейкоцитов через 1 месяц лечения	8,2 x10 ⁹	4,5 x10 ⁹	18,3 x10 ⁹	3,5
Количество лейкоцитов через 2 месяца лечения	7,0 x10 ⁹	4,0 x10 ⁹	10,0 x10 ⁹	1,8
Количество лейкоцитов через 3 месяца лечения	7,4 x10 ⁹	5,3 x10 ⁹	16,9 x10 ⁹	2,5
Палочкоядерные лейкоциты до лечения	5,3%	1,0%	14,0%	3,4
Палочкоядерные лейкоциты через 1 месяц лечения	4,3%	1,0%	12,0%	2,6
Палочкоядерные лейкоциты через 2 месяца лечения	4,2%	0,0%	18,0%	3,5
Палочкоядерные лейкоциты через 3 месяца лечения	4,1%	1,0%	16,0%	3,2
Сегментоядерные лейкоциты до лечения	62,6%	44,0%	79,0%	9,8
Сегментоядерные лейкоциты через 1 месяц лечения	54,8%	31,0%	75,0%	10,8
Сегментоядерные лейкоциты через 2 месяца лечения	56,1%	27,0%	78,0%	9,3
Сегментоядерные лейкоциты через 3 месяца лечения	53,3%	12,0%	72,0%	12,7
Лимфоциты до лечения	26,1%	10,0%	74,0%	14,0
Лимфоциты через 1 месяц лечения	30,4%	14,0%	49,0%	9,4
Лимфоциты через 2 месяца лечения	29,0%	11,0%	45,0%	8,0
Лимфоциты через 3 месяца лечения	30,8%	12,0%	47,0%	8,8
Моноциты до лечения	6,6%	1,0%	12,0%	2,9
Моноциты через 1 месяц лечения	5,9%	1,0%	15,0%	2,9
Моноциты через 2 месяца лечения	6,7%	2,0%	10,0%	2,7
Моноциты через 3 месяца лечения	5,9%	1,0%	13,0%	3,1
Соэ до лечения	28,0 мм/ч	2,0 мм/ч	56,0 мм/ч	20,8
Соэ через 1 месяц лечения	22,3 мм/ч	1,0 мм/ч	58,0 мм/ч	14,8
Соэ через 2 месяца лечения	21,3 мм/ч	2,0 мм/ч	67,0 мм/ч	18,3
Соэ через 3 месяца лечения	16,6 мм/ч	2,0 мм/ч	37,0 мм/ч	11,9

Анализ результатов динамики периферической крови проводился с использованием критерия Вилкоксона. При анализе периферической крови выявлено достоверно значимое различие в динамике количества лейкоцитов в сторону их уменьшения у пациентов основной группы через 2 месяца после лечения ($p=0,013$). В контрольной группе достоверно значимых отличий в динамике количества лейкоцитов не выявлено ($p>0,05$). Уровень лимфоцитов достоверно увеличился через 1 месяц лечения в основной и контрольной группах ($p<0,05$).

По динамике количества сегментоядерных лейкоцитов в процессе лечения в основной группе достоверные отличия в сторону снижения выявлены через 1 месяц после лечения ($p=0,004$). В контрольной группе достоверных отличий в динамике количества сегментоядерных лейкоцитов нет ($p>0,05$). В основной группе СОЭ достоверно снижается после 2-х месяцев лечения ($p=0,026$) и продолжает снижаться к концу 3-его месяца лечения ($p=0,0038$). В контрольной группе достоверных отличий в динамике СОЭ нет ($p>0,05$). Мониторинг нежелательных побочных действий лекарственного препарата «Циклоферон» в таблетках проводился на основании клинико-лабораторных критериев безопасности, включая взаимодействие с другими препаратами. Нежелательная реакция на прием циклоферона в таблетках выявлена у 1 пациента (0,3%) на второй день в виде кожного зуда. Состояние нормализовалось после отмены циклоферона без лекарственных средств и назначения антигистаминных препаратов на второй день.

Заключение

1. Симптомы интоксикации у пациентов, получающих циклоферон в таблетках исчезли на 56,6% быстрее, чем у пациентов, получающих только ПТЛС ($p=0,0024$). Длительность кашля у пациентов основной группы статистически значимо меньше (на 46,0%) ($p=0,0057$). Достоверных отличий по исчезновению одышки

в группах с циклофероном и без циклоферона не выявлено ($p=0,84$). У пациентов основной группы локальные проявления воспалительной реакции в лёгких в виде сухих и влажных хрипов исчезали на более ранних сроках лечения по сравнению с контрольной группой.

2. Положительная рентгенологическая динамика в виде уменьшения инфильтрации в легких, а также закрытия полостей распада наблюдалась в более ранние сроки у пациентов, получающих циклоферон в таблетках, чем у пациентов, получающих только ПТЛС.

3. Абациллирование пациентов, получающих циклоферон в таблетках, происходило несколько раньше, чем у пациентов, получающих только ПТЛС.

4. При анализе периферической крови выявлено достоверно значимое различие в сторону положительной динамики количества лейкоцитов, лимфоцитов, сегментоядерных лейкоцитов, СОЭ на фоне терапии ПТЛС с циклофероном.

5. Побочные реакции при применении циклоферона в таблетках у пациентов с туберкулёзом лёгких встречались крайне редко (0,3% случаев).

6. Лекарственное средство «Циклоферон» в таблетках может быть использовано в комплексной терапии пациентов с туберкулезом легких.

Литература

1. Ивлева, С.Р. Использование препарата циклоферон в терапии остро прогрессирующих форм туберкулез легких / С.Р. Ивлева // Вестн. СПбМА им. И.И. Мечникова. – 2006. – № 1. – С. 213-215.
2. Железникова, Г.Ф. Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей / Г.Ф. Железникова, В.В. Иванова, Н.Е. Монахова. – СПб., 2007. – С. 45–80.
3. Ершов, Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф.И. Ершов, О.И. Киселев. – М., 2005. – С. 211–219.
4. Иммуномодуляторы с противовирусной активностью: учеб. пособие / под ред. М.Г. Романцова. – М., 2005. – 74 с.
5. Туберкулез. Особенности клинического течения и возможности фармакотерапии на со-

- временном этапе: руководство для врачей первичного звена здравоохранения и студентов медицинских вузов / под ред. А.К. Иванова, М.Т. Романцова. – 2-е изд., испр., доп. – СПб., 2010. – 184 с.
6. Гельберг, И.С. Применение циклоферона в комплексном лечении больных туберкулезом легких / И.С. Гельберг, С.Б. Вольф, С.Н. Демидик. // Вестн. СПбМА им. И.И. Мечникова. – 2009. – № 1. – С. 176-183.
 7. Григорян, С.С. Индукторы интерферона: итоги и перспективы // Интерферону – 50 лет: материалы конф., Москва, 19–20 нояб. 2007 г. – С. 66–72.
 8. Романцов, М.Г. Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия / М.Г. Романцов, Ф.И. Ершов. – М., 2009. – 349 с.
 9. Романцов, М.Г. Противовирусные и иммуностропные препараты в детской практике / М. Г. Романцов, Л.Г. Горячева, А.Л. Коваленко. – СПб., 2012. – 120 с.
 10. Романцов, М.Г. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия / М.Г. Романцов, Ф.И. Ершов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 192 с.
 11. Electronic resource: www.pedro.org.au/wp.../Ccalculator.xls.

Поступила 11.02.2013 г.

Принята в печать 04.03.2013 г.

Сведения об авторах:

Правада Н.С. – ассистент кафедры фтизиопульмонологии УО «ВГМУ»,

Будрицкий А.М. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии УО «ВГМУ»,

Серегина В.А. – старший преподаватель кафедры фтизиопульмонологии УО «ВГМУ».



СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ПРИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

КАБАНОВА А.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра стоматологии детского возраста и челюстно-лицевой хирургии

Резюме. Цель исследования – изучить процессы свободнорадикального окисления в сыворотке крови пациентов с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области. Обследовано 22 пациента с острым одонтогенным остеомиелитом нижней челюсти, осложненным флегмоной прилежащих клетчаточных пространств, и 11 здоровых лиц. Выявлено, что уровень ДК, МДА в сыворотке крови пациентов с одонтогенным воспалительным процессом выше, чем у здоровых людей. Активность ПОЛ сыворотки крови повышается, а АОО снижается при развитии гнойно-воспалительного процесса челюстно-лицевой области.

Ключевые слова: свободнорадикальное окисление, воспаление, челюстно-лицевая область.

Abstract. The purpose of the research was to study the processes of free radical oxidation in the blood serum of patients with odontogenic phlegmons of maxillofacial area. 22 patients with acute odontogenic osteomyelitis of the mandible complicated by the phlegmon of the adjacent cellular spaces, and 11 healthy persons were examined. The increase of the levels of diene conjugates and malondialdehyde in blood serum was revealed in patients with odontogenic inflammatory process of maxillofacial area. The activity of free radical oxydation of blood serum increases, and antioxidant defense decreases when pyo-inflammatory process of maxillofacial area develops.

Keywords: free radical oxidation, inflammation, maxillofacial area.

Несмотря на активный поиск патогенетически обоснованных методов профилактики, диагностики и лечения гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области и внедрение их в практику, многие исследователи отмечают увеличение вялотекущих, атипичных форм заболеваний, учащении числа тяжело протекающих и резистентных к лечению осложнений [1]. Основными направлениями, способствующими решению

данной проблемы, являются разработка и внедрение в клиническую практику новых более эффективных методов диагностики, прогнозирования воспалительных заболеваний, а также совершенствование методов лечения пациентов с гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области.

Инфекционный процесс является проявлением взаимодействия макроорганизма и микроорганизмов. Воспаление следует рассматривать как эволюционно сложившийся процесс, направленный на ликвидацию и ограничение зоны повреждения и вызвавших его экзогенных и эндогенных факторов [2]. Течение воспали-

Адрес для корреспонденции: 210000, г. Витебск, пр-т Московский, д. 64, кв. 310. Моб.тел.: +375 (29) 295-22-54, e-mail: arinakabanova@mail.ru - Кабанова Арина Александровна.

тельного процесса зависит от показателей реактивности организма, опосредованных действием белков острой фазы, цитокинов, активностью системы фагоцитов, состоянием механизмов специфической резистентности, наследственных факторов, свертывающей – противосвертывающей, антиоксидантной и других систем организма [3]. Однако сочетание этих механизмов не определяет в полной мере все многообразие течения воспалительного процесса.

Исследованиями последних десятилетий доказана существенная роль интенсификации свободнорадикальных реакций в патогенезе воспалительных процессов челюстно-лицевой области [4]. Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) занимают центральное место в метаболизме клетки. Они служат источником энергии для жизнедеятельности клетки и всего организма в целом, принимают непосредственное участие в самом построении этих структур, а также в реакциях, связанных с метаболизмом углеводов, липидов, белков, аминокислот. Для оценки интенсивности ПОЛ определяют концентрацию в крови одного или нескольких продуктов окислительных превращений гидроперекисей липидов: первичных (диеновые конъюгаты – ДК) и промежуточных или вторичных (малоновыйдиальдегид – МДА). Малоновыйдиальдегид – вторичный продукт свободнорадикального окисления (СРО) липидов и белков, взаимодействует с N-концевыми остатками аминокислот, белков и аминокислотных групп фосфолипидов с образованием конъюгированных флуоресцирующих соединений типа оснований Шиффа. Повышение МДА свидетельствует об избыточной активации процессов СРО, снижение нормы – об угнетении липидного обмена. МДА очень токсичен и химически активен, оказывает повреждающее действие, связанное с нарушением структурно-функционального состояния биомембран, способствует увеличению их проницаемости для ионов кальция, что играет важную роль в возникновении избытка ионов кальция в клетке с реализацией его повреждающего действия. Утили-

зация их в организме происходит с очень низкой скоростью, и в результате этого они накапливаются, являясь балластом, нарушающим функциональное состояние биомембран клеток [5]. Обладая высокой реакционной способностью, первичные продукты СРО оказывают повреждающее действие на различные биомолекулы и, в первую очередь, на белки. Повышение уровня диеновых конъюгатов (ДК) свидетельствует об активации процессов свободнорадикального окисления. Избыточность этих продуктов негативно сказывается на функциональном состоянии биомембран, с последующей их фрагментацией и разрушением.

Изменение соотношения биохимических факторов окисления (прооксидантов) и антиоксидантов, регулирующих нормальное течение окислительно-восстановительных процессов, характеризует нарушение метаболизма в тканях раны, что приводит к ослаблению процессов репарации [6]. Интенсификация ПОЛ, нарушение метаболизма микроэлементов за счет снижения фонда и активности АО системы обуславливают повреждение тканей в условиях фазы гнойного воспаления, что во многом определяет тяжесть течения заболевания.

В связи с этим большое значение имеет использование наряду со стандартными схемами обследования, определения содержания продуктов перекисного окисления липидов для оценки степени тяжести воспалительного процесса.

Цель исследования – изучить процессы свободнорадикального окисления в сыворотке крови пациентов с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области.

Методы

Обследовано 22 пациента с острым одонтогенным остеомиелитом нижней челюсти, осложненным флегмоной прилежащих клетчаточных пространств, находившихся на стационарном лечении в УЗ «Витебская областная клиническая

больница» в 2012 году, и 11 относительно здоровых лиц. Критериями включения пациентов в исследование были: диагноз – острый одонтогенный остеомиелит нижней челюсти, осложненный флегмоной прилежащих клетчаточных пространств; возраст старше 18 лет; наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: возраст меньше 18 лет; беременность; сопутствующая патология; отсутствие добровольного информированного согласия. Средний возраст обследуемых составил $37,5 \pm 6,9$ года в группе здоровых лиц и $46,5 \pm 15,9$ лет в группе пациентов, что указывает на сопоставимость сравниваемых групп. По половому признаку сравниваемые группы также были сопоставимы.

Всем наблюдаемым пациентам было выполнено клиническое обследование, включавшее: субъективные методы – опрос (паспортные данные, жалобы, анамнез жизни, анамнез заболевания) и объективные методы: физикальные (внешний осмотр, осмотр полости рта, пальпацию, перкуссию, аускультацию) и специальные методы исследования (определение температуры тела, лучевые методы диагностики) [7]. Опрос и осмотр проводили в соответствии с требованиями, изложенными в руководствах по пропедевтике внутренних болезней, хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, в последовательности, рекомендуемой ВОЗ, с обязательной регистрацией результатов в карте стационарного пациента.

Лечебные мероприятия у пациентов с гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области были комплексными и включали хирургическое и медикаментозное лечение. Проводилось этиотропное лечение (антибактериальное), направленное на подавление возбудителей заболевания [8], патогенетическое, направленное на регуляцию патофизиологических процессов в очаге воспаления, и симптоматическое, способствующее восстановлению нарушенных функций организма. Лечение проводилось с целью купи-

рования острых воспалительных явлений, предотвращения распространения гнойно-воспалительного процесса на прилежащие ткани, восстановления нарушенных функций, профилактики перехода острых форм воспаления в хроническую стадию [9]. По истечении среднего для данной патологии срока лечения пациенты были выписаны, у них не наблюдалось дальнейшего распространения процесса, не было тяжелых осложнений.

Всем участникам исследований производился забор крови из локтевой вены локоток, пациентам – в момент госпитализации, далее кровь центрифугировалась, собиралась сыворотка крови. С помощью биохемилюминометра БХЛ-06 определяли перекисное окисление липидов (ПОЛ) и антиоксидантную активность (АОА) методом индуцированной хемилюминесценции в реакции Фентона [10]. Регистрировали максимальную интенсивность свечения ($I_{\max}$, мВ), пропорциональную уровню ПОЛ, светосумму (S , мВ·сек) свечения, обратно пропорциональную антиоксидантной активности (АОА).

Диеновые конъюгаты в сыворотке крови определялись по методике Гаврилова В. Б. [11]. К 0,1 мл сыворотки крови добавляли 3 мл гептан-изопропиловой смеси (2 части гептана и 1 часть изопропанола). Перемешивали с помощью автоматического встряхивателя в течение 15 минут. Затем добавляли 0,5 соляной кислоты (рН 2,0) с последующим повторным перемешиванием. Инкубировали 10 минут до расслоения фаз. Не смешивая, отбирали верхнюю (гептановую) фазу. Оптическую плотность полученного экстракта измеряли на спектрофотометре при длине волны 232 нм.

Малоновый диальдегид определяли по методике Андреевой Л.И. и соав., 1988 года. К 0,15 мл сыворотки крови добавляли 1,5 мл 1% ортофосфорной кислоты, 0,5 мл 0,6% тиобарбитуровой кислоты и 0,05 мл (1 мкМ в пробе) $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ и помещали в кипящую водяную баню на 1 час. Затем охлаждали, добавляли 2 мл бутанола, перемешивали на автоматическом встряхивателе и центрифугировали 10 минут

при 300 об/мин. Оптическую плотность супернатанта измеряли на спектрофотометре при длине волны 535 нм. Расчет концентрации малонового диальдегида производили по формуле (формула 1):

$$\text{МДА (нМг/ белка)} = E_{\text{оп}} \times 85,47,$$

где $E_{\text{оп}}$ – оптическая плотность [12].

Полученные результаты обрабатывались с помощью компьютерных программ Statistica 6.0 и «Excel». Перед использованием методов описательной статистики определяли тип распределения количественных признаков. Для признаков с нормальным распределением рассчитывали среднюю арифметическую (M) и стандартное отклонение (δ). При распределении признака, отличным от нормального, вычисляли медиану (Me), нижний 25-й (LQ) и верхний 75-й квартили (UQ). Для оценки статистической значимости между несвязанными группами использовался критерий Манна-Уитни (U). Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$ [13].

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования установлено, что уровень МДА в сыворотке крови здоровых лиц составил 65,7 (54,5; 150) нМ/г белка. Уровень ДК в сыворотке здоровых лиц составил 206,5 (110; 266,6) нМ/г липидов, $p=0,03$. Показатель активности ПОЛ сыворотки крови данной груп-

пы исследуемых составил $I=1,15$ (1,07;1,1) мВ; АОА – 10,6 (10; 11,2) мВ·сек.

В группе пациентов с гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области уровень МДА в сыворотке крови составил 249,8 (90; 454,54) нМ/г белка, что было достоверно выше, чем у здоровых лиц, $p=0,008$. Уровень ДК в сыворотке пациентов составил 294 (195; 432,5) нМ/г липидов, тогда как у здоровых лиц данный показатель составил 206,5 (110; 266,6) нМ/г липидов, $p=0,03$. Показатель активности ПОЛ сыворотки крови пациентов составил $I=1,22$ (1,13;1,3) мВ, что статистически значимо выше, чем в группе здоровых лиц, $p=0,01$. Показатель АОА сыворотки крови пациентов составил 12,01 (11; 13,45) мВ·сек, тогда как в группе здоровых АОА – 10,6 (10; 11,2) мВ·сек, тогда как в группе здоровых АОА – 10,6 (10; 11,2) мВ·сек, $p=0,002$ (табл. 1).

Таким образом, из полученных данных следует, что уровень ДК, МДА в сыворотке крови пациентов с одонтогенным воспалительным процессом выше, чем у здоровых людей. Активность ПОЛ сыворотки крови повышается, а АОА снижается при развитии гнойно-воспалительного процесса челюстно-лицевой области.

Заключение

В результате проведенного исследования можно заключить, что у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом

Таблица 1

Показатели свободнорадикальных реакций у пациентов с гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области в сравнении со здоровыми лицами

Показатель	Пациенты, Me (LQ ; UQ)	Здоровые, Me (LQ ; UQ)	p
S , мВ	12,01 (11; 13,45)	10,6 (10; 11,2)	0,002
I_{max} , мВ	1,22 (1,13;1,3)	1,15 (1,07;1,1)	0,01
МДА, нМ/г белка	249,8 (90; 454,54)	65,7 (54,5; 150)	0,008
ДК, нМ/г липидов	294 (195; 432,5)	206,5 (110; 266,6)	0,03

нижней челюсти, осложненным флегмоной прилежащих клетчаточных пространств, происходит активизация процессов свободнорадикального окисления сыворотки крови, что проявляется в повышенном содержании продуктов перекисного окисления липидов – диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, а также в повышении максимальной интенсивности свечения в реакции индуцированной хемилюминесценции. В то же время антиоксидантная активность сыворотки крови пациентов с данной патологией снижается, что отражается в повышении светосумы свечения в реакции индуцированной хемилюминесценции. Следовательно, баланс про-/антиоксидантных реакций организма при развитии гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области нарушается, что является одним из звеньев патогенеза данной патологии и требует коррекции.

Литература

1. Cerebral abscess of odontogenic origin / A.L. Mylonas [et al.] // *Craniomaxillofac. Surg.* – 2007. – №35(1). – P. 63-67.
2. Симбирцев, А.С. Цитокиновая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // *Цитокины и воспаление.* – 2002. – Т. 1. – № 1. – С. 9–16.
3. Ксембаев, С.С. Острые одонтогенные воспалительные заболевания челюстей. Диагностика и лечение ангио- и остеогенных нарушений / С.С. Ксембаев, И.Г. Ямашев. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 128 с.
4. Дурново, Е.А. Сравнительный анализ функциональной активности нейтрофилов крови и ротовой полости у больных с гнойно-воспалительным процессом в полости рта / Е.А. Дурново // *Стоматология.* 2005. – № 3. – С. 29.
5. Струк, Ю.В. Показатели перекисного окисления липидов как высокоинформативные критерии контроля эффективности лечения больных с алкогольной болезнью печени / Ю.В. Струк, А.Ю. Кураносов, Н.Д. Ерина // *Прикладные информационные аспекты медицины.* – 2009. – Т. 12, №2. – С. 203-207.
6. Беляков, Н.А. Антиоксидантная активность биологических жидкостей человека: методология и клиническое значение / Н.А. Беляков, С.Н. Семеско // *Эфферент. терапия.* – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 5–21.
7. Астахова, Ю.Р. Стандарты обследования в лечении больных с одонтогенными воспалительными заболеваниями челюстнолицевой области и шеи / Ю.Р. Астахова, Э.С. Тихонов // *Материалы IX Междунар. конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов.* – СПб, 2004. – С. 28–29.
8. Артеменко, К.Л. Характеристика возбудителей абсцессов и флегмон челюстно-лицевой локализации / К.Л. Артеменко, В.В. Тец, И.Р. Мошкевич // *Новые технологии в стоматологии: сб. тезисов и докл. IX Междунар. конф. челюстно-лицевых хирургов.* – СПб, 2004. – С.23.
9. Завада, Н.В. Хирургический сепсис / Н.В. Завада, Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев. – Мн.: Новое знание, 2003. – 237 с.
10. Абрамова, Ж.И. Человек и противокислительные вещества / Ж.И. Абрамова, Г.И. Оксендлер. – Л.: Наука, 1985. – 230 с.
11. Гаврилов, В. Б. Измерение диеновых конъюгатов в плазме по ультрафиолетовому поглощению гептановых и изопропиловых экстрактов / В. Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Н.Ф. Хмара // *Лаб. дело.* – 1988. – №2. – С. 60-64.
12. Андреева, Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кишкун // *Лаб. дело.* – 1988. – №11. – С.41-43.
13. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. / О.Ю. Реброва – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

Поступила 26.12.2012 г.

Принята в печать 04.03.2013 г.

Сведения об авторах:

Кабанова А.А. – к.м.н., доцент кафедры стоматологии детского возраста и челюстно-лицевой хирургии УО «ВГМУ».

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ, ПРОШЕДШИХ КУРС ПРЕРЫВИСТОЙ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ

НИКОЛАЕВА А.Г.*, КОЛБАСОВА Е.А.*, СОЛКИН А.А.*, СОБОЛЕВА Л.В.*, ЗАЙЦЕВ О.Н.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»*

УЗ «Витебская городская клиническая больница №1»**

Резюме. Параметры качества жизни пациента обладают независимой прогностической значимостью и являются более точными факторами прогноза выживаемости и состояния больного во время лечения, чем соматический статус. Гипобарическая адаптация, основанная на реализации потенциальных возможностей организма, повышает качество жизни пациентов. Метод периодической гипобарической гипоксии может широко применяться в дерматологии, неврологии, гинекологии как эффективный и достаточно безопасный метод реабилитации.

Ключевые слова: гипобароадаптация, качество жизни.

Abstract. Life quality parameters of the patients have an independent prognostic value and are more accurate predictors of survival and condition of the patients during treatment, than somatic status. Hypobaric adaptation, based on realization of the potential of the body, improves life quality of the patients. The method of periodic hypobaric hypoxia can be widely used in dermatology, neurology, gynecology as an effective and relatively safe method of rehabilitation.

Keywords: hypobaric adaptation, life quality.

В уставе ВОЗ определено, что «здоровье – это состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических недостатков» [5]. Соответственно, для характеристики состояния больного, а также эффективности его лечения в качестве интегрального показателя предлагается использовать понятие качество жизни (КЖ) как меры субъективного ощущения здоровья, включающее

самооценку физического, эмоционального и социального статуса пациента.

КЖ - широкое понятие, охватывающее многие стороны жизни человека, а не только те, которые непосредственно связаны с состоянием его здоровья

К настоящему времени доказано, что параметры КЖ пациента обладают независимой прогностической значимостью и являются более точными факторами прогноза выживаемости и состояния больного во время лечения, чем соматический статус. Прогностические возможности параметров КЖ показаны в различных разделах медицины [3].

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, д.12, кв.27. Моб.тел.: +375 (29) 716 43 46 – Николаева Алла Генриховна.

Данные о КЖ, полученные до лечения, могут дать врачу ценную информацию о возможном исходе заболевания при использовании данного метода терапии и, таким образом, помочь в выборе правильной программы лечения.

Данные о КЖ в фазе ремиссии позволяют сравнить эффективность различных терапевтических программ, применяемых в дебюте заболевания или при его обострении. При хронических заболеваниях в фазе ремиссии КЖ является основным критерием оценки состояния больного. Таким образом, наряду с традиционными клиническими, лабораторными и инструментальными исследованиями при верификации полноты ремиссии или излечения пациента необходима оценка параметров качества его жизни [3]. Оценка и коррекция КЖ больных с хроническими заболеваниями при минимальных затратах позволяет улучшить как гуманистические, так и социально-экономические аспекты оказания медицинской помощи населению. Динамика КЖ конкретного пациента является важным критерием эффективности, в том числе экономической, долгосрочных лечебных мероприятий.

Немедикаментозные способы лечения получают все большее распространение. Наиболее физиологическим методом, основанным на реализации потенциальных возможностей организма, является дозированная адаптация к барокамерной гипоксии, которая повышает устойчивость организма к экстремальным факторам, улучшает переносимость физической нагрузки [1, 2]. Улучшение мозгового кровообращения является одним из защитных эффектов адаптации к гипоксии. В результате чего неуклонно растет индекс цереброваскулярной реактивности [4]. Ранее исследование КЖ у пациентов с менопаузой, после перенесенного ишемического инсульта, с псориазом после прохождения курса ГБА не проводилось.

Цель исследования – определить клиническую эффективность срочной адаптации при курсовом применении метода гипобарической адаптации у па-

циентов с псориазом, ишемическим инсультом, хирургической и естественной менопаузой по анализу показателей качества жизни.

Методы

Показатели КЖ оценивались у 43 лиц с псориазом, прошедших курс периодической гипобарической адаптации (ГБА), непосредственно сразу после курса, через 1 и 6 месяцев. Возраст от 18 до 37 лет. Средний возраст больных - $36,26 \pm 1,8$ лет (95% ДИ 32,58 – 38,46). 64% (28 пациентов) из них составляли женщины. Длительность анамнеза псориаза составила $8,2 \pm 0,7$ года.

Курс ГБА прошло 5 пациентов, перенесших ишемический инсульт (восстановительный период). Средний возраст пациентов $52 \pm 2,3$ года (95% ДИ 48,58 – 56,32). Из них 1 мужчина, 4 женщины.

Нами было обследовано 42 пациентки с хирургической и естественной менопаузой. Средний возраст пациенток с хирургической менопаузой составил $48,0 \pm 3,3$ года (95% ДИ 44,28 – 53,16), естественной менопаузой - $50,4 \pm 3,4$ года (95% ДИ 46,43 – 54,38). Средняя длительность хирургической менопаузы - 1,0 (0,6; 2,0) год, естественной - 2,0 (1,0; 3,0) года.

Для сравнения влияния, оказываемого ГБА, проанализированы показатели КЖ у здоровых пациентов (9 женщин), которые прошли курс периодической гипобарической адаптации. Средний возраст пациенток - $30,26 \pm 2,3$ лет (95% ДИ 26,5 – 34,4). У них также оценили динамику показателей КЖ после курса, через 1 и 6 месяцев.

Адаптацию больных к гипоксии осуществляли в Городском центре гипобарической терапии с помощью многоместной медицинской вакуумной установки «Урал - Антарес». Схема курса гипобароадаптации включала: «ступенчатые подъемы» на высоту 1500 - 3500 метров над уровнем моря; начиная с пятого и все последующие сеансы, пациенты находились на высоте 3500 метров не менее 1 часа. Продолжительность курса ГБА составила 20 сеансов.

Показатели КЖ оценивались у пациентов до и непосредственно сразу после курса ГБА. Использовался «Гиссенский опросник соматических жалоб», переведенный на русский язык, апробированный и рекомендованный к применению в русскоязычных странах Психоневрологическим институтом имени В.М.Бехтерева (Санкт-Петербург, Россия). Так как характер шкал отрицательный, то большей сумме баллов соответствует более низкое качество жизни. В соответствии с международными критериями для данного размера шкал клинически значимыми различиями являются изменения равные 1,0 баллу (умеренные) и 1,5 баллам (значительные) за период не менее 4 недель.

Клинический эффект гипоксического воздействия у пациенток с менопаузой оценивали: по изменению степени выраженности менопаузальных расстройств (модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) по Е.И. Уваровой (1983)). Значения ММИ до 10 баллов по шкале нейро-вегетативных симптомов рассматривали как отсутствие климактерического синдрома (КС); от 10 до 20 баллов – КС легкой степени; от 21 до 30 баллов – КС средней степени тяжести; от 31 балла – тяжелый КС. Метаболические и психоэмоциональные нарушения, оцененные в пределах 1-7 баллов, оценивали как КС легкой степени; 8-14 баллов – средней и свыше 14 баллов – тяжелой степени. Сумма всех полученных данных формировала общее значение ММИ: 12-34 - соответствовало легкой степени климактерического синдрома; 35-58 - средней степени и от 58 и более - тяжелому течению климактерического синдрома.

Для контроля эффективности лечения у пациентов с ишемическим инсультом использовали опросник качества и удовлетворенности жизнью Q-LES-Q; шкалу MMSE для оценки когнитивных функций и визуальную аналоговую шкалу для оценки субъективных нарушений.

Полученные цифровые данные статистически обработаны при помощи стандартного пакета программ «Statistica» (версия 5.0). После проверки на нормаль-

ность распределения и выявлении признаков отличия распределения от нормального применяли непараметрические методы статистического анализа. После оценки равенства дисперсий, выявлении их неравенства использовались для сравнения двух вариационных рядов – критерий Манна-Уитни (U), в случае попарно связанных выборок – критерий Уилкоксона (T), для множественного сравнения – критерий Краскела-Уоллиса (H). Уровень значимости был принят $p < 0,05$. Данные представлялись в виде медианы и интерквартильного интервала, средней и среднеквадратичного отклонения ($m \pm \sigma$).

Результаты и обсуждение

У пациентов с псориазом к концу курса ГБА выявлено статистически значимое улучшение по шкалам опросника «желудочные жалобы»: 2,0 (1,0;4,0) против 3,0 (2,0;5,0) (тест Краскел-Уоллиса $H=5,71$; $p = 0,03$), «боли»: 4,0 (1,0;7,0) против 8,0 (4,0;9,0) (тест Краскел-Уоллиса $H=12,34$; $p=0,01$), «общая интенсивность жалоб»: 14,0 (6,0;21,0) против 21,0 (11,0;30,0) (тест Краскел-Уоллиса $H=14,42$; $p=0,005$), в то время как по шкале «истощаемость» отмечено ухудшение 8,0 (2,0;6,0) против 6,0 (2,0;10,0) (тест Краскел-Уоллиса $H=5,6$; $p=0,03$). Улучшение по шкале «истощаемость» констатировано через 1 месяц после курса ГБА и составило 2,5 (2,0;4,0) (тест Краскел-Уоллиса $H=15,6$; $p=0,0006$).

В ходе проспективного наблюдения у пациентов с псориазом через 1 месяц после курса ГБА установлено улучшение показателей КЖ в сравнении с исходными по шкалам «истощаемость» - 2,5 (2,0;4,0) (тест Краскел-Уоллиса $H=19,2$; $p=0,0006$), «желудочные жалобы» - 1,5 (0,5;3,0) (тест Краскел-Уоллиса $H=4,1$; $p=0,04$), «боли» - 2,0 (0,5;8,5) (тест Краскел-Уоллиса $H=3,4$; $p = 0,07$), «общая интенсивность жалоб» - 17,0 (11,0;27,0) (тест Краскел-Уоллиса $H=7,12$; $p=0,01$).

В периоде срочной адаптации интегральный показатель «общая интенсивность жалоб» снижается в разных точках

мониторинга (в конце курса и через 1 месяц) за счет динамики различных шкал. Более быстрая положительная реакция наблюдается со стороны «боли» и «желудочные жалобы» и несколько более отсроченная реакция – по шкале «истощаемость».

Через 6 месяцев после курса ГБА у пациентов с псориазом снижается уровень показателей шкалы «истощаемость» - 1,0 (0;3,0) (тест Краскел-Уоллиса $H=28,52$; $p=0,0006$) и соответственно «общая интенсивность жалоб» - 12,0 (5,0;23,0) (тест Краскел-Уоллиса $H=19,53$; $p=0,0006$). Происходит некоторое ухудшение показателей шкал «боли» и «желудочные жалобы», но не статистически значимое.

Таким образом, развитие этапа устойчивой адаптации через 6 месяцев после курса ГБА характеризуется сохранением лучшего КЖ по всем шкалам.

У пациентов с менопаузой на фоне проведения курса ГБА отмечено улучшение самочувствия: снизилась частота приливов жара, потливость у 29 женщин (69,0%) и исчезновение этих симптомов у 13 женщин (30,9%). У 36 (85,7%) пациенток уменьшилась выраженность таких симптомов, как сердцебиение, боли в области сердца, онемение, зябкость, «ползание му-

рашек», плохая переносимость высокой температуры. Улучшение засыпания, качества сна, улучшение эмоционального состояния отмечали 37 (88,0%) женщин.

К концу курса ГБА выявлено снижение ММИ нейровегетативных нарушений на 39% ($p<0,01$), ММИ метаболических, психоэмоциональных нарушений и общего ММИ на 30% ($p<0,05$), на 55% ($p<0,01$) и на 18,9% ($p<0,01$) соответственно (таблица).

К концу курса ГБА у пациентов, перенесших ишемический инсульт, визуальная аналоговая шкала для оценки субъективных нарушений позволила констатировать уменьшение выраженности головных болей, головокружений, шаткости при ходьбе, утомляемости, улучшилась координация движений. Выявлено значительное улучшение когнитивных функций по шкале MMSE: до курса ГБА составляло 25,5 (24,0; 27,0) балла, после - 28,0 (27,0; 29,0) баллов (критерий Уилкоксона $T=164,0$; $p<0,05$).

Выявлена также положительная динамика показателей жизни по опроснику Q-LES-Q: до курса ГБА - 45,0 (42,0; 48,5) баллов, после - 51,5 (48,0; 56,0) баллов (критерий Уилкоксона $T=206,0$; $p<0,0005$).

У здоровых пациенток в ходе всего времени наблюдения динамики показате-

Таблица

Динамика модифицированного менопаузального индекса под влиянием ГБА

Показатели	ММИ		p	T
	до ГБА (Me,P25, P75)	после ГБА (Me,P25, P75)		
Нейровегетативные нарушения	20,5 (14,5; 27,0)	12,5 (8,0; 17,5)	$p<0,01$	156,0
Метаболические нарушения	5,0 (2,0; 9,0)	3,5 (2,0; 5,0)	$p<0,05$	164,0
Психоэмоциональные нарушения	10,0 (6,0; 11,0)	4,5 (3,5; 5,5)	$p<0,01$	198,0
Общее ММИ	37,0 (26,0; 44,5)	30,0 (17,0; 26,5)	$p<0,01$	187,0

Примечания: ММИ - модифицированный менопаузальный индекс; p - по критерию Уилкоксона; T – критерий Уилкоксона.

лей КЖ не отмечалось. Курс ГБА не ухудшил их состояние.

Заключение

1. Прохождение курса ГБА сопровождается у пациентов с псориазом, менопаузой в восстановительном периоде после ишемического инсульта выраженными субъективными положительными эффектами: повышением психоэмоциональной устойчивости, работоспособности, улучшением сна и настроения.

2. Положительный клинический эффект ГБА проявился уменьшением выраженности нейровегетативных и психоэмоциональных проявлений климактерического синдрома, улучшением качества жизни женщин в постменопаузе.

3. Использование ГБА повышает эффективность реабилитации пациентов в восстановительном периоде после перенесенного ишемического инсульта.

4. Сохранение показателей КЖ у пациентов с псориазом в течение 6 месяцев после курса прерывистой гипобарической

адаптации может быть использовано в качестве ориентира для определения периодичности проведения повторных курсов ГБА.

Таким образом, метод периодической гипобарической гипоксии может широко применяться в дерматологии, неврологии, гинекологии как эффективный и достаточно безопасный метод реабилитации.

Литература

1. Власов, В. В. Медицина в условиях дефицита ресурсов / В. В. Власов. – М.: Триумф, 1999. – 120 с.
2. Меерсон, Ф. З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации / Ф. З. Меерсон. – М.: Нурокс Medica1, 1993. – 331 с.
3. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионов. – М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2002. – 320 с.
4. Рациональная нейропротекция / И. Ф. Беленичев [и др.]. – Донецк: издатель Заславский А.Ю., 2009. – С. 21–31.
5. Трегубов, И. Б. Интегральные аспекты современной психотерапии / И. Б. Трегубов, С. М. Бабин. – М.: СПб, 1992. – С. 110–114.

Поступила 31.01.2013 г.

Принята в печать 04.03.2013 г.

Сведения об авторах:

Николаева А.Г. – к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии УО «ВГМУ»,

Колбасова Е.А. – аспирант кафедры акушерства и гинекологии УО «ВГМУ»,

Солкин А.А. – аспирант кафедры неврологии УО «ВГМУ»,

Соболева Л.В. – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней УО «ВГМУ»,

Зайцев О.Н. – заместитель главного врача по лечебной работе УЗ «Витебская городская клиническая больница №1».

© ГОРОДЕЦКАЯ И.В., КОНЕВАЛОВА Н.Ю., 2013

ЛАБОРАТОРИЯ ИННОВАЦИОННОЙ ПЕДАГОГИКИ ВГМУ

ГОРОДЕЦКАЯ И.В.*, КОНЕВАЛОВА Н.Ю.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,

кафедра нормальной физиологии,*

кафедра общей и клинической биохимии**

Резюме. Обобщен опыт работы лаборатории инновационной педагогики ВГМУ, созданной с целью повышения качества образования и подготовки специалистов, способных преодолеть разрыв между знанием дисциплин естественно-научного цикла, биомедицинских исследований и клинической практикой, что является важнейшим критерием степени инновационности технологий, которые применяются в учебном процессе медицинского вуза.

Ключевые слова: инновационная педагогика, медицинское образование.

Abstract. Service experience of innovatory pedagogics laboratory of VSMU was generalized. This laboratory was founded with the purpose of improving the quality of education and training of specialists, capable to bridge a gap between the knowledge of disciplines of natural sciences cycle, biomedical researches and clinical practice, this serving as the most important criterion of the degree of innovation of those technologies which are employed in the educational process at a higher medical school.

Keywords: innovatory pedagogics, medical education.

Одним из эффективных средств поиска новых способов обучения и воспитания студентов является экспериментальная исследовательская работа, выполнение которой должно способствовать решению основных задач образования на современном уровне. Главные составляющие такой работы:

1. Диагностика ситуации обновления и развития в образовании на данный момент, педагогический анализ преимуществ и недостатков, эффективности используемых подходов и средств.

2. Прогнозирование, психолого-педагогическое проектирование и опережающее экспериментирование, необходимое для составления перспективных и текущих планов, определения направлений и ориентиров практической деятельности.

3. Формирование личности творческого педагога с выраженным индивидуальным стилем деятельности.

4. Развитие инициативы и творчества студентов.

5. Преодоление стереотипов, инертности.

Исследовательская работа способствует преодолению рутины в учебном процессе, повышает его эффективность, обеспечивает решение главной задачи вуза – подготовку выпускников, которые

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», проректор по УР и МС. Тел.: 8 (0212) 60-13-91 – Коневалова Наталья Юрьевна.

не только овладели знаниями, но и умеют применить их на практике.

В Витебском государственном медицинском университете для координации научно-исследовательской работы по проблемам высшей школы (научный руководитель - проректор по УРиМС, проф. Н.Ю.Коневалова, ответственный исполнитель – заместитель декана лечебного факультета, д.м.н. И.В.Городецкая) в 2009 году была создана лаборатория инновационной педагогики.

Необходимость проведения данной работы связана с тем, что в нашей стране в качестве приоритетного пути социально-экономического развития принят инновационный путь, программа которого на 2011 – 2015 годы утверждена Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 26 мая 2011 года № 669. В качестве одних из основных направлений формирования эффективной национальной инновационной системы определены подготовка и переподготовка специалистов в области инновационной деятельности и совершенствование системы образования. В документе указано, что «Высшее и послевузовское образование развиваются в соответствии со стратегией перехода страны к инновационной экономике, являются основным источником обеспечения ее кадрового потенциала и направлены на дальнейшее повышение качества подготовки высококвалифицированных специалистов на основе новейших достижений науки и техники».

Стратегические цели развития белорусской науки и образования были определены резолюцией I-го съезда ученых (ноябрь 2007 года). «Кадровое обеспечение научно-инновационной деятельности предполагает подготовку специалистов с инновационным мышлением, способных генерировать новые знания, а также инновационных менеджеров, готовых организовывать и управлять новыми процессами, работать в условиях жесткой конкуренции, быть мобильными. Эти задачи ориентируют нас не на сиюминутные решения, а на обеспечение системных изменений в выс-

шей школе – переход от традиционного к инновационному образованию» (Первый заместитель главы Администрации Президента Республики Беларусь А.М.Радьков).

Проблема формирования нового информационно-образовательного пространства зафиксирована также рядом международных документов (отчет Всемирного Банка 2003 г. «Формирование общества, основанного на знаниях», Болонская декларация министров образования), согласно которым основным социальным механизмом формирования общества основанного на знаниях, является национальная инновационная система, в которую в качестве неотъемлемого элемента входит инновационное образование – системная совокупность образовательных процессов, основанная на активном применении новейших информационных и организационно-педагогических технологий.

Помимо поддержания существующих традиций инновационное образование стимулирует у будущих специалистов стремление внести конструктивные изменения в существующую культуру, социальную сферу, экономику с целью создания нового, конкурентоспособного продукта, доведения его до потребителя, что, в конечном счете, улучшит качество жизни. Т.е. спецификой инновационного образования является производство конкурентоспособной профессиональной модели специалиста на рынке соответствующих услуг. Это прописано в цели Государственной программы развития высшего образования на 2011–2015 годы, утвержденной Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 1 июля 2011 года №893, – обеспечение подготовки высококвалифицированных специалистов на основе новейших достижений науки и техники для удовлетворения потребностей государства, приведение качества подготовки специалистов с высшим образованием в соответствие с требованиями современного уровня инновационного развития отраслей экономики и социальной сферы, а также обеспечение развития способностей и интеллектуально-творческого потенци-

ала личности, ее идейно-нравственного воспитания. Одной из задач для достижения данной цели определено повышение качества фундаментальной и специальной подготовки специалистов с высшим образованием для формирования готовности генерировать новые идеи, создавать и внедрять инновационные разработки в производство и социальную сферу, мотивированной профессиональной деятельности в современных условиях, включая владение иностранными языками и информационными технологиями.

Цель данной статьи – ознакомить преподавателей с работой лаборатории инновационной педагогики ВГМУ и с тематикой научных исследований, проводимых в настоящее время.

В 2009 году в работе лаборатории участвовали 3 кафедры (нормальной физиологии, информационных технологий с курсом электронной библиотеки, патофизиологии), в 2010 году – 6 (+ кафедры медицинской биологии и общей генетики, социально-гуманитарных наук, гистологии, цитологии и эмбриологии), в 2011 году – 8 (+ кафедры психологии и педагогики, инфекционных болезней), в 2012 году

– 12 (+ кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, ботаники и экологии, стоматологии детского возраста и ЧЛХ, химии ФПДП), в 2013 году – 16 (+ кафедры общей и клинической фармакологии, русского и белорусского языков ФПДП, биологии ФПДП, психиатрии и наркологии).

В состав лаборатории помимо перечисленных кафедр входит студенческий сектор (рис. 1).

Все многообразие тематики выполняемых членами лаборатории работ можно разделить на следующие блоки (рис. 2).

Для информирования преподавателей о работе лаборатории на сайте ВГМУ создана и постоянно обновляется информационная рубрика «Инновационная педагогическая деятельность в высшей школе».

В 2013 году запланировано выполнение следующих тем:

Кафедра медицинской биологии и общей генетики: Инновационные технологии при создании учебно-методических экспозиций и электронных УМК по медицинской биологии и общей генетике.

Кафедра нормальной физиологии: Продолжить изучение влияния преоблада-

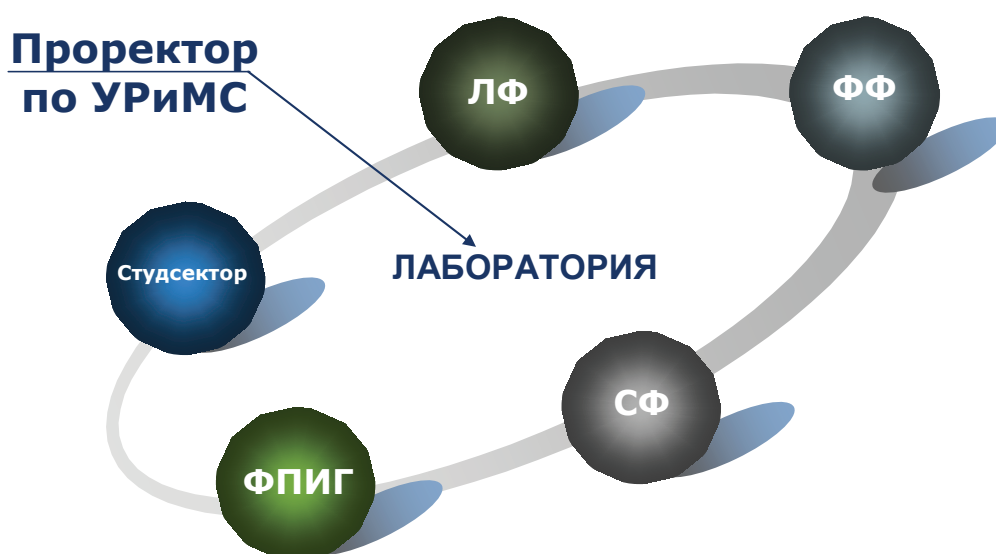


Рис. 1. Структура лаборатории инновационной педагогики: ЛФ – лечебный факультет, ФФ – фармацевтический факультет, СФ – стоматологический факультет, ФПИГ – факультет подготовки иностранных граждан.

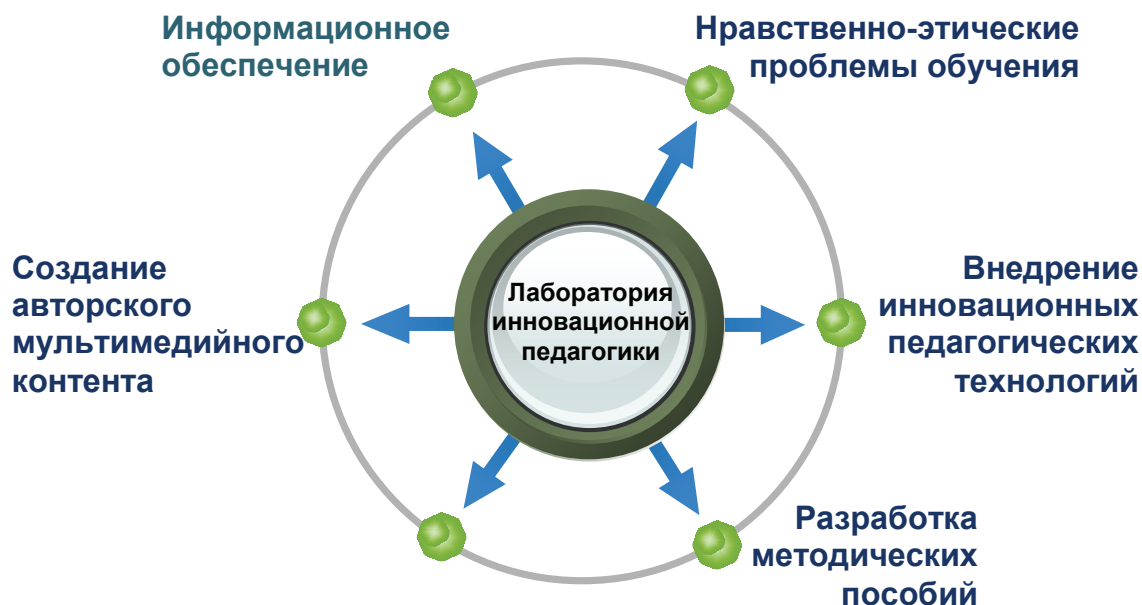


Рис. 2. Темы научных исследований.

ющего тип памяти у студентов в зависимости от психологического типа личности, а также влияние репрезентативных систем и психологического типа личности на мотивацию к обучению.

Кафедра патофизиологии: Использование современных психологических методов оценки восприятия и поиск новых подходов к улучшению усвоения учебного материала студентами во время лабораторных занятий на кафедре патофизиологии.

Кафедра социально-гуманитарных наук: Проблемы биоэтики, биомедицинской и биофармацевтической этики в преподавании социально-гуманитарных дисциплин студентам медицинского вуза.

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии: Разработка и внедрение мультимедийных презентаций с использованием Microsoft Office Power Point и Macromedia Flash на кафедре гистологии.

Кафедра информационных технологий с курсом электронной библиотеки: Создать базу данных профессионально ориентированных электронных ресурсов сети Интернет для провизора и фармацевта; Подготовить к изданию методическое пособие по организации эффективного

поиска медико-биологических ресурсов в сети Интернет; 3) Продолжить работу по внедрению в учебно-воспитательный процесс вуза информационных технологий.

Кафедра инфекционных болезней: Особенности преподавания социально-значимых гемоконтактных вирусных инфекций студентам, обучающимся на кафедре инфекционных болезней.

Кафедра психологии и педагогики: Функциональное состояние студента как показатель эффективности учебного труда и интеллектуальной деятельности.

Кафедра ботаники и экологии: Инновационные технологии при создании УМК и дидактического материала по фармацевтической ботанике.

Кафедра стоматологии детского возраста и ЧЛХ: Внедрение инновационных технологий в учебный и научно-исследовательский процесс на кафедре стоматологии детского возраста и челюстно-лицевой хирургии.

Кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии: Совершенствование самостоятельной работы студентов под контролем преподавателя на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии.

Кафедра химии ФПДП: Инновационные подходы к организации педагогического процесса при обучении химии слушателей ФПДП.

Кафедра общей и клинической фармакологии: Использование инновационных технологии в преподавании общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК.

Кафедра психиатрии и наркологии: Корреляционная связь показателей теста ММРІ и успеваемости студентов.

Кафедра русского и белорусского языков ФПДП: Реализация личностно-ориентированного подхода при обучении дисциплине «Русский язык» слушателей факультета профориентации и довузовской подготовки.

Кафедра биологии ФПДП: Повышение качества образовательного процесса и интенсификация подготовки к централизованному тестированию по биологии на ФПДП.

В 2013 году запланирован выпуск следующих информационных бюллетеней сотрудниками лаборатории:

- Влияние рейтинговой системы оценки знаний на коэффициент качества знаний.

- Объективность рейтинговой системы.

- Проблема лидерства в студенческой среде.

- Выяснение преобладающих типов памяти у студентов ВГМУ.

- Совершенствование подготовки слушателей ФПК по педагогике и психологии к использованию в учебном процессе инновационных педагогических технологий.

- Использование современных психологических методов оценки восприятия и поиск новых подходов к улучшению усвоения учебного материала студентами во время лабораторных занятий на кафедре патофизиологии.

- Инновационные технологии при создании УМК и дидактического материала по фармацевтической ботанике.

Будет продолжена работа студенческого сектора лаборатории (рис. 3), который начал свою работу в 2011 году. Задачи сектора:

- содействие повышению качества образования в ВГМУ;

- формирование у студентов позитивной установки на успешную учебную и научно-исследовательскую деятельность;



Рис. 3. Структура студенческого сектора лаборатории.

- внесение предложений по организации учебного процесса;
- информирование студентов по вопросам организации учебного процесса, нововведений в сфере получения высшего образования;
- разработка и проведение конкурсов проектов, социологических опросов, мониторингов и других видов исследований по вопросам повышения качества образования в ВГМУ;
- организация круглых столов, встреч, семинаров, диспутов со студентами по вопросам качества образования в ВГМУ;
- размещение информации о работе сектора и организованных им мероприятиях на сайте ВГМУ.

Были проведены следующие конкурсы студенческих проектов:

2011 год: Рейтинговая система оценки знаний глазами студентов, Студенческое самоуправление.

2012 год: Бейдж отличника, Доска почета на сайте ВГМУ, Презентация для поступающих в ВГМУ, Отличники в помощь отстающим.

В 2013 году будут выполнены проекты на темы:

- Объективность рейтинговой системы оценки знаний.
- Проблема лидерства в студенческой среде.
- Память как основа учебной деятельности.

После подведения итогов конкурсов лучшие проекты ежегодно обсуждаются на слете отличников учебы и активистов, а также с использованием сети Интернет (на сайтах университета, профкома, в блогах, в группах вКонтакте).

Заключение

Таким образом, работа лаборатории инновационной педагогики способствует подготовке специалистов, способных преодолеть разрыв между знанием дисциплин естественно-научного цикла, результатами биомедицинских исследований и клинической практикой, что является основным критерием степени инновационности технологий, которые применяются в учебном процессе медицинского университета.

Поступила 01.03.2013 г.

Принята в печать 04.03.2013 г.

Сведения об авторах:

Городецкая И.В. – д.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии, заместитель декана лечебного факультета УО «ВГМУ»,

Коневалова Н.Ю. – д.б.н., профессор кафедры общей и клинической биохимии, проректор по учебной работе и международным связям УО «ВГМУ».



© УСОВИЧ А.К., 2013

УНИФИКАЦИЯ КРИТЕРИЕВ И БАЛЛЬНО-РЕЙТИНГОВЫХ СИСТЕМ ОЦЕНКИ КОМПЕТЕНЦИЙ СТУДЕНТОВ ЛЕЧЕБНОГО И СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТОВ ПО ДИСЦИПЛИНЕ «АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА»

УСОВИЧ А.К.

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

Резюме. В работе показаны унифицированные для студентов младших курсов различных факультетов критерии оценки их компетенций при изучении анатомии человека. Отработанные на кафедре анатомии человека УО «ВГМУ» составляющие учебного и творческого рейтинга направлены на приобретение клинически ориентированных компетенций, начиная с 1 семестра обучения. Принцип получения рейтинговой оценки за каждый вид учебной и творческой деятельности студента основан на умножении оценки за эту работу на соответствующий коэффициент. При этом на младших курсах предложено минимизировать оценку за присутствие на учебных занятиях, выставляя максимальную оценку за активную работу с препаратами на нем.

Ключевые слова: критерии оценки компетенций, балльно-рейтинговая система, анатомия человека.

Abstract. Unified criteria for the students of different faculties used to evaluate junior students' competencies while studying human anatomy are shown in this research. The components of educational and creative rating worked out at the Chair of Human Anatomy are directed at obtaining clinically oriented competencies beginning with the 1st semester of training. The principle of obtaining rating estimation for each kind of educational and creative activity of a student is based on multiplication of the mark received for a certain work by a corresponding factor. It was suggested to minimize the rating for attending practical classes by junior students, on the other hand maximum grades are given for their active work with preparations at the lessons.

Keywords: criteria for evaluation of competencies, credit-rating system, human anatomy.

При любых образовательных системах результаты учебных достижений студентов выражаются в их оценке. На основе данных контроля оценка должна учитывать результативность всех

видов учебно-познавательной деятельности студентов, характеризовать полноту и качество усвоения знаний, сознательность их усвоения, стимул для успешной работы обучаемого. Оценка даёт основание для определённых педагогических и административных мер, принимаемых по отношению к обучаемому [1]. Перешедшая из советской системы образования четырёхбалльная оценочная шкала при существенно возросших наборах в вузы не в полной мере отражала реальный уровень знаний,

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра анатомии человека. Раб.тел.: 8 (0212) 60-14-41, e-mail: vitebsk-anatom@mail.ru – Усович Александр Константинович.

практических навыков и умений, которые в деятельности практического врача имеют решающее значение. Самостоятельная работа студентов во внеурочное время, написание докладов, оформление рефератов, выступление на заседаниях научного студенческого кружка, изготовление препаратов и т.д. оставались без должной оценки [9]. Поэтому на первом этапе реформы образовательной системы Беларуси в 2003 г была введена 10-балльная оценочная шкала в вузах.

В вузах Европы и США результаты учебной деятельности студентов оцениваются только посредством балльно-рейтинговой системы, основанной на наборе и последующем суммировании баллов всех видов учебной деятельности студентов по дисциплине, в семестре, за весь период обучения. Советская система контроля качества в последние годы, при больших наборах в вузы стран СНГ, не способствует активной, ритмичной самостоятельной учебной работе студентов и все более отстает от современных требований подготовки высококвалифицированных специалистов [1]. И вузы постсоветских государств, в том числе и Беларуси, с разной интенсивностью переходят на балльно-рейтинговую систему оценки результатов учебной деятельности студентов [4, 6, 8].

Основные цели введения балльно-рейтинговой системы: стимулирование повседневной систематической работы студентов; снижение роли случайностей при сдаче экзаменов и/или зачетов; повышение состязательности в учебе, заменяющее усреднение категории студентов оценкой реального места, которое занимает студент среди сокурсников в соответствии со своими успехами; исключение возможности протектирования не очень прилежных (неспособных) студентов; обеспечение академической мобильности обучающихся и конкурентоспособности выпускников на международном рынке образовательных услуг. Индивидуальный рейтинг, заработанный студентами в ходе изучения дисциплины, не только позволяет выявить уровень их подготовки и ранжировать их по

уровню знаний, но также является одним из важнейших факторов индивидуализации обучения и активизации самостоятельной работы студентов [10].

По своей сущности балльно-рейтинговая система – накопительная. Опыт резкого перехода к этой системе в вузах Восточной Европы и СНГ показал, что простое ее копирование невозможно. Всё упирается в мотивированность получения знаний и систему обучения на довузовском этапе. В университетах Европы и США мотивированность получения знаний значительно выше. В этих вузах студент не задаётся мыслью о необходимости той или иной учебной дисциплины для его будущей профессии. Выпускник с низким рейтингом не найдет работу по специальности. Суть университетского образования, в отличие от школьного, – самостоятельная учёба, а преподаватель выступает в роли консультанта и оценителя результатов обучения. Поэтому основное количество баллов студент получает за посещение занятий, на каждом из которых он повышает свой образовательный уровень, затем идёт оценка за коллоквиумы и экзамен. В отличие от школьного учителя, который учит, преподаватель вуза помогает учиться. Результат обучения в школе выражается оценкой, полученной на каждом уроке. В классах высшей ступени американских и европейских школ акцентировано формирование творческой самостоятельности в получении знаний. Во многие вузы СНГ вынужденно перенесена система опросов и оценивания на учебных занятиях, ввиду того, что в постсоветских странах студенты, особенно младших курсов, которых на занятиях не опрашивают по теме, в основном ещё не мотивированы на регулярное углубленное изучение материала каждой темы. Обусловлено это ещё и адаптационными кризисами, переживаемыми студентами первого года обучения [5].

На переходном этапе к болонскому процессу в вузах должна внедряться простая накопительная система баллов по всем видам учебной деятельности студента на каждом занятии по дисциплине, а не сред-

няя за семестр. При этом цена просто посещения занятия должна быть несущественной. Высокий набор в вузы постсоветских стран показал наличие большого процента студентов, которые «присутствуя, отсутствуют на занятии».

По какому типу рейтинговой системе удобнее работать – решение кафедры и вуза. Рамочная и открытая рейтинговые системы имеют свои плюсы и минусы [4]. Важно, чтобы рейтинговая система помогала преподаванию и обучению и была понятна обучающимся и преподавателям. По существующей в Беларуси системе оценки учебной деятельности все результаты рейтинга или компетенций обучающегося в конечном итоге переводятся в оценку, составляемую в экзаменационную ведомость и зачётную книжку.

Использование рейтинговых систем в вузах СНГ показало, что, если рейтинговая оценка учебной деятельности студента исчисляется в целых числах и при длительных курсах дисциплины может доходить до тысяч баллов, набор нерадивым студентом даже 100-200 баллов расценивается им как достаточный результат, требующий положительной оценки. Вот почему на первом этапе внедрения рейтинговой системы оценки мы считаем необходимость утверждения критериев оценки знаний по всем аспектам учебной работы студента при изучении дисциплины. При этом мы считаем неправомерным учёт в рейтинге только положительных оценок от 4 до 10. Раз уж принята в образовательной системе Беларуси 10-балльная оценочная система, нельзя приравнивать отказ от ответа (0) от попытки некоторого понимания материала темы (3).

Придя на каждую кафедру, студент должен знать критерии оценки знаний, положение о рейтинговой оценке изучения дисциплины. Поэтому на информационном стенде кафедры мы вывешиваем утверждённые ректором критерии, по которым будет работать данный курс. К формированию критериев оценки должен применяться разносторонний подход. Так легче понять обучающемуся и препода-

вателю различия между рядом стоящими оценками. Например, при изучении дисциплины «анатомия человека» в УО ВГМУ приняты нижепредставленные различия критериев между оценками 10 и 9 (табл. 1).

Так же мы детализируем различия между всеми рядом стоящими оценками, в том числе и в нижней части шкалы между минимальной удовлетворительной оценкой 4 и неудовлетворительной оценкой 3, неудовлетворительными 3, 2, 1.

Период изучения дисциплины «анатомия человека» – самый протяжённый по времени в медицинском университете (3 семестра). Для первокурсника это очень сложный предмет. Изучить эту дисциплину можно только на соответствующих препаратах. Поэтому главным в рейтинговой оценке мы считаем именно умение демонстрировать свои знания на анатомических препаратах.

Проводя тестирование входное, рубежное, итоговое, мы также переводим их результаты в оценку. Поскольку за положительный результат тестирования в нашем университете принято 70% и более мы разбили результаты на 10-балльную шкалу оценок. Нет правильных ответов – 0, 20% и менее правильных ответов – 1, 40% и менее правильных ответов – 2, 41-69% правильных ответов – 3, 70-74% правильных ответов – 4, 75-79% правильных ответов – 5, 80-84% правильных ответов – 6, 85-89% правильных ответов – 7, 90-94% правильных ответов – 8, 95-99% правильных ответов – 9, 100% правильных ответов – 10.

Рейтинговые оценки различны по факультетам. Изучение дисциплины проводится в медицинских вузах с акцентом на каждую из врачебных специальностей. Так, на лечебном факультете по учебному плану на протяжении 3-х семестров предусмотрено чтение 25 лекций и проведение 73 лабораторных занятий. Из них 9 – это итоговые (контрольные) занятия по модулю (рубежный контроль). Поэтому весь материал по анатомии человека изучается по темам в рамках 64 занятий. Если тестированием можно охватить всех студентов на занятии, то обстоятельно опросить по

Таблица 1

Различия критериев между оценками «10» и «9»

10 баллов	9 баллов
- систематизированные, глубокие и полные знания по всем разделам учебной программы, <i>а также по основным вопросам, выходящим за ее пределы</i>, демонстрация органов и структур, изученных ранее и изучаемых в рамках данной темы, деталей их строения на препаратах, муляжах, рентгенограммах, томограммах; - точное использование научной латинской и русской (английской) терминологии, стилистически грамотное, логически правильное изложение ответа на вопросы; - <i>безупречное</i> владение анатомическими инструментами (пинцетом, скальпелем), техникой препарирования; умение работать с негатоскопом, по алгоритму читать рентгенограммы, томограммы; - <i>выраженная</i> способность самостоятельно и творчески решать сложные проблемы в нестандартной ситуации; - полное и глубокое усвоение основной и дополнительной литературы, рекомендованной учебной программой дисциплины; - умение ориентироваться в теориях, концепциях и направлениях по изучаемой дисциплине и давать им критическую оценку, <i>использовать научные достижения других дисциплин</i>; - умение графически (схематически) изобразить основные этапы развития органов и систем организма, формирование аномалий и уродств, знать основные причины их возникновения; - <i>творческая</i> самостоятельная работа на лабораторных занятиях, <i>элективах</i> и при самоподготовке к занятиям, <i>участие в НИРС, УИРС по проблемам анатомии</i>, активное участие в групповых обсуждениях, отсутствие нарушений деонтологических и санитарно-гигиенических правил работы с анатомическими препаратами, высокий уровень культуры исполнения заданий.	- систематизированные, глубокие и полные знания по всем разделам учебной программы, демонстрация органов и структур, изученных ранее и изучаемых в рамках данной темы, деталей их строения на препаратах, муляжах, рентгенограммах, томограммах; - точное использование научной латинской и русской (английской) терминологии, стилистически грамотное, логически правильное изложение ответа на вопросы; - владение анатомическими инструментами (пинцетом, скальпелем), техникой препарирования; умение работать с негатоскопом, по алгоритму читать рентгенограммы, томограммы; - способность самостоятельно и творчески решать сложные проблемы в нестандартной ситуации <i>в рамках учебной программы</i>; - полное и глубокое усвоение основной и дополнительной литературы, рекомендованной учебной программой дисциплины; - умение ориентироваться в <i>основных</i> теориях, концепциях и направлениях по изучаемой дисциплине и давать им критическую оценку; - умение графически (схематически) изобразить основные этапы развития органов и систем организма, формирование аномалий и уродств, знать основные причины их возникновения; - самостоятельная работа на лабораторных занятиях и при самоподготовке к занятиям, активное участие в групповых обсуждениях, отсутствие нарушений деонтологических и санитарно-гигиенических правил работы с анатомическими препаратами, высокий уровень культуры исполнения заданий.

препаратам всю группу затруднительно. Поэтому считаем правильным учитывать в итоговом рейтинге результаты половины лучших оценок за демонстрацию знания препаратов. Устный ответ с демонстрацией на препарате – это обучающий приём

приобщения к профессии, грамотное изложение медицинской терминологии в обычной речи.

Расчёт рейтинга осуществляется путем умножения каждого присутствия на лекции (занятии) и оценки за вид деятель-

ности на соответствующий коэффициент. Так, за посещение занятия мы выставаем коэффициент 0,06. Входное тестирование – умножение оценки на 0,01, оценка за знание препаратов – оценка, умноженная на 0,08. Всего «идеальный студент» может набрать максимальное количество баллов по результатам рубежного контроля 77,5. Для автоматизации всех расчётов рейтинга нами разработана компьютерная программа, работающая в среде Microsoft Excel. На каждого поступившего студента в папке «рейтинг» заведена таблица, куда заносятся только суммарные цифры оценок за все виды учебной деятельности, а в каждой графе формула автоматически переводит эти данные в рейтинговую оценку. За пропущенное учебное занятие студент не получит 0,06 балла.

Студент 1 курса только адаптируется к системе медицинского образования. Осмысление важности качественного изучения сложной науки «анатомии человека», приходит к нему постепенно. Поэтому, если студент в 3 семестре имеет желание и чувствует себя способным повысить свой рейтинг по разделам 1 курса, мы считаем возможным, в отличие от коллег [2], предоставить ему такую возможность. Ведь в подготовке врача и любого другого специалиста важен конечный результат.

Творческий рейтинг студента, не являющийся обязательным для студента, может включать следующие виды его деятельности, связанной с анатомией: регулярность внеаудиторной самостоятельной работы могут дать студенту до 1 балла (при еженедельной самоподготовке по препаратам) (T_1); подготовка реферата по вопросам развития и аномалий развития систем организма и органов и зачитывание его на занятии в группе – 0,5 балла (T_2); изготовление учебного анатомического препарата – до 3 баллов (T_3); изготовление учебной таблицы формата A1 – до 0,5 балла (T_4); изготовление музейного анатомического препарата – до 10 баллов (T_5); подготовка мультимедийной презентации в программе PowerPoint по одной из лекционных тем, содержащей не менее 50 слайдов, 30

изображений и 5 страниц текста – до 2 баллов за каждую презентацию (T_6); участие в заседаниях СНО кафедры – 0,5 балла (T_7); выступление на заседаниях СНО кафедры: с реферативным докладом – 0,5 балла (T_8); выступление на заседаниях СНО кафедры: с докладом по результатам собственного исследования – 2 балла за один доклад (T_9); выступление с докладом на научной конференции с последующей его публикацией в виде тезисов или статьи в сборнике – 4 балла за один доклад или статью (T_{10}); оформление работы на Республиканский смотр-конкурс студенческих научных работ – 10 баллов за 1 работу (T_{11}).

Для студентов, обучающихся по специальности «стоматология» или какой-то другой, рейтинговые системы сходны, но отражают специфические критерии, особенно в творческом рейтинге. Для стоматологического факультета мы считаем очень важным умение моделировать зубные ряды. Все виды деятельности, представленные как творческий рейтинг, направлены на углубление изучения дисциплины «анатомия человека», и поэтому правомочно суммирование всех их результатов. Мы считаем неправильным ограничение максимального балла творческого рейтинга какими-то рамками. Если один и тот же одарённый и старательный студент сможет проявить себя и получить результат по всем вариантам творческого (в нашем случае профессионального) рейтинга, он и должен получить максимальный балл. Он, как никто другой, подходит под критерий отличника. При этом баллы творческого рейтинга студенту выставают не преподаватель группы, а заведующий кафедрой или ответственный за раздел работы кафедры, в рамках которого студент претендует на баллы творческого рейтинга.

Рейтинг дисциплины (Р) мы рассчитываем как сумму составляющих с учётом веса: $P = Ax0,06 + (Bx0,06 - Vx0,03) + Gx0,01 + Dx0,06 + E*0,4 + Jx0,2 + T(T_1 + T_2 + T_3 + T_4 + T_5 + T_6 + T_7 + T_8 + T_9 + T_{10} + T_{11})$, где А – количество посещённых лекций; В – количество посещённых лабораторных занятий; В – количество опозданий на ла-

бораторные занятия; Г– сумма оценок за входное тестирование на лабораторных занятиях; Д– сумма текущих оценок за работу на лабораторных занятиях; Е– сумма оценок на итоговых занятиях (коллоквиумах по модулям); Ж– оценка за экзаменационное тестирование; Т– творческий рейтинг.

К экзамену у нас на лечебном факультете допускается студент, не имеющий пропусков лекций и лабораторных занятий без уважительных причин, имеющий положительные оценки (4 и выше) по всем 9-и итоговым занятиям, зачёты за 3 семестра и суммарном рейтинг $P \geq 33$.

После изучения дисциплины полученные баллы рубежного рейтинга переводятся в 10-балльную систему (табл. 2).

При желании студента, набравшего рубежный рейтинг 68 баллов и выше, мы предлагаем академической комиссии университета освободить его от практического и устного этапов экзамена с выставлением оценки рубежного рейтинга (9 – 10). Итоговый рейтинг – это средняя оценка, полученная в результате суммирования рубежного рейтинга ($R_{руб}$), оценки, полученной студентом на экзамене при устном собеседовании ($У$) и за практические умения ($П$). Эта оценка выставляется в зачетную книжку. $R_{итог} = (R_{руб} + П + У) : 3$.

Дополнительным элементом сведения к минимуму «человеческого фактора» при оценке знаний студента, особенно сейчас, когда в вузах Беларуси введён под-

счёт рейтинга преподавателя, мы исключаем приём экзамена преподавателем, который выпускал студента на экзамен, на что обращают внимание исследователи применения рейтинговых систем [6]. Кроме этого, экзаменатор не знает рубежного рейтинга экзаменуемого студента. Он выставляет ему (обязательно согласовав с экзаменуемым) только оценки за устный ответ и практические умения на экзамене. Эти оценки заносятся в компьютерную базу. И затем компьютер выводит итоговую оценку. Перекрёстный опрос студентов способствует выявлению недоработки преподавателя в группе, объективизации оценки уровня знаний студентов и исключению выделения среди них «своих и чужих».

У студентов старших и особенно выпускных курсов существенно выше мотивированность обучения, и поэтому акценты в рейтинговых системах для них могут и должны отличаться от систем для первокурсников [8].

Таким образом, на переходном этапе белорусских вузов к болонской системе мы считаем необходимым отработать четкие оценочные критерии для каждого балла, акцентировать в оценочной системе результатов учебной деятельности студентов их мотивированность на регулярную, систематическую учёбу. Достигнув этой цели, мы сможем перевести наши вузы на классическую балльно-рейтинговую оценочную систему, в которой при-

Таблица 2

Перевод баллов рубежного рейтинга в 10-ти балльную шкалу

Рубежный рейтинговый балл	Оценка по 10-балльной системе
75 и выше	10
68-74	9
61-67	8
53-60	7
47-52	6
41-46	5
35-40	4

существование на занятиях будет подразумевать систематическое повышение уровня профессиональных компетенций обучающегося.

Литература

1. Блинов, А.Н. Влияние балльно-рейтинговой системы оценки учебной работы студентов на качество подготовки специалистов / А.Н. Блинов. – Высшее образование сегодня. – 2010. – №1. – С. 23-24.
2. Генералов, И.И. Управление качеством обучения студентов на кафедре клинической микробиологии ВГМУ с использованием рейтинговой системы / И.И. Генералов, И.В. Зубарева, Т.Ф. Беренштейн и др. // Вестник ВГМУ, 2009. – т. 8, № 4. – С. 174-177.
3. Крих, С.Б. Рейтинговые системы: принципы и логика моделирования / С.Б. Крих. – Высшее образование сегодня. – 2010. – № 11. – С. 83-89.
4. Лазаренко, В.А. Рейтинговая система в Курском государственном медицинском университете // В.А. Лазаренко, А.И. Конопля, Т.А. Олейникова, Н.И. Панкова, А.И. Овод // Высшее образование сегодня. – 2009. – № 10. – С. 17-20.
5. Мирзаянова, Л.Ф. Адаптационные кризисы, переживаемые студентами первого года обучения / Л.Ф. Мирзаянова // Адукацыя і выхаванне. – 2006. – № 11. – С. 49-57.
6. Михайлов, О. «Подводные камни» рейтинговой системы / О. Михайлов // Высшее образование в России. – 2008. – № 8. – С. 29-34.
7. Полуян, Ю.С. Рейтинговая оценка знаний студентов лечебного факультета по госпитальной хирургии / Ю.С. Полуян, М.Г. Сачек, А.В. Бледнов и др. // Вестник ВГМУ, 2010. – т. 9, №1. – С. 187-191.
8. Сазонов, Б.А.. Балльно-рейтинговые системы оценивания знаний и обеспечение качества учебного процесса / Б.А. Сазонов // Высшее образование в России. – 2012. – № 6. – С. 28-40.
9. Стельникова, И.Г. Рейтинговая оценка познавательной деятельности студента / И.Г. Стельникова, А.В. Безденежных, А.Г. Кочетков // Морфология. – 2009. – т. 135, № 1. – С. 67-69.
10. Шевлюк, Н.Н. Система рейтингового контроля знаний и умений как фактор управления самостоятельной работой студентов на кафедре гистологии медицинского вуза / Н.Н. Шевлюк, А.А. Стадников // Морфология, 2004. – т. 126, №5. – С. 78-79.

Поступила 29.01.2013 г.

Принята в печать 04.03.2013 г.

Сведения об авторах:

Усович А.К. – д.м.н., заведующий кафедрой анатомии человека УО «ВГМУ».

ЛЕОНИД ИВАНОВИЧ БОГДАНОВИЧ

(к 90-летию со дня рождения)



В 2013 году исполнилось 90 лет со дня рождения и 52 года врачебной, научной и педагогической деятельности известного врача-дерматовенеролога, лауреата Государственной премии Беларуси, крупного ученого, заслуженного деятеля науки Республики Беларусь, доктора медицинских наук, профессора Леонида Ивановича Богдановича.

Богданович Л.И. родился 18 февраля 1923 года в Минске в семье врача. В 1935 г. переехал в Витебск, где в июне 1941 г. закончил среднюю школу. В ноябре 1941 г. Леонид Иванович был призван в ряды Красной Армии, после окончания артиллерийского училища в мае 1942 г. направлен на фронт. Командовал огневым взводом в одной из артиллерийских батарей стрелковой дивизии. Участвовал в боях на

Волховском и Ленинградском фронтах. В августе 1943 г. был тяжело ранен, перенес 9 операций. Военные медики спасли ему жизнь, после этого Леонид Иванович принял решение посвятить себя медицине.

В 1944 г. Л.И. Богданович поступил в медицинский институт в Минске, затем продолжил учебу в Витебском медицинском институте. Последние 3 года учебы был сталинским стипендиатом. В 1949 г. Л.И. Богданович окончил Витебский медицинский институт, потом обучался в клинической ординатуре, а с 1952 по 1954 гг. работал ассистентом кафедры кожных и венерических болезней Витебского медицинского института. После защиты кандидатской диссертации с 1954 г. Леонид Иванович работал в Москве, вначале в Центральном кожно-венерологиче-

ском институте, а затем – докторантом на кафедре кожных болезней Центрального института усовершенствования врачей под руководством выдающегося отечественного дерматовенеролога, профессора А.И. Картамышева.

С 1958 по 1996 гг. Л.И. Богданович возглавлял кафедру кожных и венерических болезней Витебского медицинского института. В 1959 г. он защитил докторскую диссертацию «Ультразвук в дерматологии», а в 1960 г. был утвержден в звании профессора. Леонид Иванович Богданович – опытный педагог и клиницист, блестящий лектор. На руководимой им кафедре студенты, врачи-интерны и клинические ординаторы получили хорошую клиническую подготовку. Профессором Л.И. Богдановичем предложены новые методы лечения гнездной алопеции, трофических язв, кожного зуда, крапивницы, красного плоского лишая, ограниченного нейродермита, артропатического псориаза, отрубевидного лишая, жирной себореи.

Он впервые в нашей стране применил ультразвук для лечения кожных заболеваний, предложил метод фонофореза фторированных стероидных мазей при кожном зуде, ограниченном нейродермите, хронической экземе. Предложенный им для лечения чесотки полисульфидный линимент является высокоэффективным и дешевым средством среди скабицидов. Под руководством Л.И. Богдановича выполнены 2 докторские и 7 кандидатских диссертаций.

Его перу принадлежит более 100 научных работ, среди которых 3 монографии, разделы в трехтомном руководстве по дерматовенерологии, в «Большой медицинской энциклопедии», в монографии «Ультразвук и его лечебное применение». Леонид Иванович является соавтором 2 изданий учебника по физиотерапии для медицинских училищ, учебного пособия по НИРС. Им издано 5 методических рекомендаций по лечению ряда кожных заболеваний. Педагогическую, врачебную и научную деятельность Л.И. Богданович сочетал с активной общественной рабо-

той, являлся членом правления Всесоюзного и Республиканского обществ дерматовенерологов, рецензентом ВАК, научным руководителем студенческого научного общества Витебского медицинского института, председателем областного Комитета защиты мира.

Л.И. Богданович награжден 2 орденами Отечественной войны (II степени), 20 медалями, 2 Почетными грамотами Верховного Совета БССР, значком «Отличнику здравоохранения». В 1976 году ему присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Белорусской ССР». В 1986 году за цикл работ по ультразвуку Л.И. Богданович и соавторы (профессор В.С. Улащик и профессор А.А. Чиркин) удостоены звания лауреатов Государственной премии БССР. В 1999 году Л.И. Богдановичу была вручена медаль «За заслуги в развитии Витебского государственного медицинского университета».

Свой 90-летний юбилей Леонид Иванович встретил в полном расцвете творческих сил. Профессору Л.И. Богдановичу присуща широкая эрудиция, добросовестность, высокая принципиальность, исключительная скромность и отзывчивость. Находясь на заслуженном отдыхе, он ведет активный образ жизни, встречается с сотрудниками кафедры дерматовенерологии, студентами-кружковцами; на встречах



рассказывает об истории белорусской дерматологии, интересуется новостями родного университета. На кафедре дерматовенерологии Витебского государственного медицинского университета работают его ученики: профессор В.П. Адашкевич, профессор В.М. Козин.

Медицинская общественность, сотрудники и студенты Витебского государственного медицинского университета, товарищи и друзья горячо и сердечно поздравляют Леонида Ивановича со славным юбилеем и желают ему крепкого здоровья, личного счастья и дальнейших успехов.



*Поступила 31.01.2013 г.
Принята в печать 04.03.2013 г.*

О ПРОВЕДЕНИИ КОНКУРСА ПОЛЕЗНЫХ МОДЕЛЕЙ И СТУДЕНЧЕСКИХ РАЗРАБОТОК В МЕДИЦИНЕ «МЕДИЦИНСКИЕ СТРЕМЛЕНИЯ»

В соответствии с планом научно-исследовательской работы на 2013 году и на основании Положения Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета о студенческих научных разработках в медицине «Медицинские стремления» сообщаем о проведении конкурса полезных моделей и студенческих разработок в медицине «Медицинские стремления».

Конкурс проводится в период с 4 марта по 20 апреля 2013 года.

По вопросам проведения и организации конкурса просьба обращаться в совет СНО.

Электронный вариант заявки можно высылать по e-mail: y.bespalov@tut.by с пометкой названия кафедры.

МОЛОДЕЖНЫЙ ПРОЕКТ «100 ИДЕЙ ДЛЯ БЕЛАРУСИ»

Общественное объединение «БРСМ» реализует Республиканский молодежный проект «100 идей для Беларуси» на лучшую инновационную идею в различных сферах социального и экономического развития страны, интересную для практической реализации.

Союз молодежи приглашает к участию в проекте молодых исследователей, рационализаторов и просто неравнодушных к судьбе страны людей в возрасте от 14 лет до 31 года.

Совет по реализации Республиканского молодежного проекта «100 идей для Беларуси» внимательно изучит каждое поступившее предложение, и наиболее реалистичные молодежные инновационные идеи и проекты получат возможность быть реализованными, а их авторы - презентовать свои технические, научные проекты, бизнес-идеи.

Заявку на участие в Республиканском молодежном проекте «100 идей для Беларуси», содержащую сведения об авторе проекта (ФИО, место работы, адрес, телефон), краткое описание проекта (название, цель, задачи, актуальность проекта, результаты исследований, реализация замысла), приложений (фото-, видеоматериалы, таблицы) можно направить на адрес электронной почты ПО ОО «БРСМ» УО «ВГМУ» с правами РК vgmu-brsm@mail.ru либо в печатном виде в «Копилку идей» в каб. БРСМ №122 ЛТК.

ПОВЫСИЛИ КВАЛИФИКАЦИЮ

В Витебском медицинском университете с 28 января по 1 февраля 2013 года на факультете повышения квалификации по педагогике и психологии прошли курсы для руководителей, их заместителей и преподавателей УО ВГМУ. Тема курсов – «Деятельность преподавателя учреждения образования по организации идеологической и воспитательной работы в академической группе в современных условиях». Для слушателей прошли лекции, семинарские занятия, а также дискуссионные круглые столы и ролевые игры, чтобы на практике проверить и закрепить услышанное.

Сегодня необходимо искать новые формы и методы работы для эффективного воспитательного процесса, которые соответствовали бы времени и потребностям студентов. Нужен педагогический и инновационный поиск, чтобы формировать молодого специалиста – разносторонне образованного, нестандартно мыслящего, обладающего широким кругозором, граждански активного, духовно, нравственно и профессионально подготов-

ленного к работе по избранной специальности. Это главная задача, которая стоит перед всеми учебными заведениями.

Следовательно, необходимо постоянно совершенствовать воспитательную работу на кафедрах и в структурных подразделениях университета.

По окончании учебы слушатели заполнили анкеты, в которых высказали свои пожелания и замечания, работа преподавателей была оценена на «хорошо» и «отлично». Курсы повышения квалификации закончили около ста сотрудников ВГМУ.

ПОБЕДИТЕЛИ РЕСПУБЛИКАНСКОГО КОНКУРСА

Заведующий кафедрой медицинской биологии и генетики, д.м.н., профессор Бекиш В.Я. и ассистент кафедры офтальмологии, к.м.н. Морхат М.В. стали победителями ежегодного открытого республиканского конкурса для назначения стипендий Президента Республики Беларусь талантливым молодым ученым на 2013 год.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ СВЯЗИ

1. Сотрудники и студенты стоматологического факультета Витебского государственного медицинского университета приняли активное участие в мероприятиях по международному обмену со Смоленской государственной медицинской академией.

Заведующими профильными кафедрами стоматологического факультета СГМА во главе с деканом стоматологического факультета, доцентом В.Г. Морозовым прочитаны лекции по актуальным проблемам стоматологии. Профессором Н.Н. Аболмасовым, заведующим кафедрой ортопедической стоматологии, прочитана лекция на тему: «Методы улучшения краевого прилегания несъемных протезов». Преимущества использования компьютерной томографии на современном стоматологическом приеме обсуждены в лекции заведующего кафедрой стоматологии детского возраста, профессора Н.В. Гинали.

Ошибки и осложнения при эстетической реставрации зубов композитами рассмотрены заведующим кафедрой терапевтической стоматологии, доктором медицинских наук А.И. Николаевым.

Заведующий кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, доцент Н.Ф. Руцкий прочитал лекцию на тему: «Организация онкологической службы, диагностика в онкологии, онкологическая настороженность, предраковые заболевания челюстно-лицевой области».

Декан стоматологического факультета СГМА, доцент В.Г. Морозов ознакомил присутствующих на лекции с 50-летней историей стоматологического факультета. Все лекции вызвали интерес и завершились дискуссией по актуальным вопросам стоматологии.

Сотрудникам стоматологического факультета ВГМУ, доценту кафедры общей стоматологии с курсом ортопедической стоматологии И.Ю. Карпуку, старшему преподавателю кафедры терапевтической стоматологии М.А. Князевой, ассистенту кафедры стоматологии детского возраста и ЧЛХ Кузьменко Е.в. предоставилась возможность ознакомиться с организацией учебного процесса, производственной практики, материально-технической базой стоматологического факультета СГМА, а также с научными школами и достижениями в области стоматологии.

Заключен Договор о сотрудничестве между УО «ВГМУ» и ГБОУ ВПО «СГМА» Минздрава России. Достигнутые соглашения послужат основой для дальнейшего сотрудничества в учебно-педагогической, научной, воспитательной деятельности.

2. 13 февраля 2013 года 7 сотрудников фармацевтического факультета приняли уча-

ствия в чтении лекций для студентов Смоленской государственной медицинской академии.

3. Два магистранта фармацевтического факультета (Титорович О.В., Максимов А.С.) прошли обучение в Первом Московском государственном медицинском университете им.И.М.Сеченова, 1 магистрант (Орлова О.А.) - в Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии.

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, а также статьи подписчиков журнала.

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 24х40 см, однако полезно помнить, что для простых графиков конечный горизонтальный размер составляет 6-8 см. К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций. Копии рисунков и фотографий для второго и третьего экземпляров статьи должны содержать все необходимые буквенные и цифровые надписи. Подписи к рисункам печатаются через два интервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками.

Каждая таблица должна быть отпечатана на отдельном листе бумаги через два интервала, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Место, где в

тексте должна быть помещена таблица, отмечается квадратом на левом поле, в котором ставится номер таблицы. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений.

В разделе «Заключение» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения и четко сформулированы выводы. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Размерность величин должна быть выражена в единицах Международной Системы (СИ), однако при необходимости в скобках после единиц измерения СИ может быть указана размерность в других системах.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Список располагается в конце текста, ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1], [2]).

Список включает работы отечественных и зарубежных авторов. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. В статье не рекомендуются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором.

Желательно использовать общепринятые сокращения.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается. Статьи принимаются только с визой руководителя и обязательно при наличии экспертного заключения о возможности опубликования материалов в печати и других средствах массовой информации.

Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

Подписано в печать 04.03.2013 г. Формат 1/8.

Бумага типографская №2. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 16,28

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.