



ISSN 1607-9906

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Рецензируемый
научно-практический журнал

2014
Том 13
№3



ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 13

№3

2014

Рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 2002 году
Учредитель – Учреждение образования «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет»

Главный редактор:

Дейкало Валерий Петрович – д.м.н., профессор.

Редакционная коллегия:

Алексанин С.С. – д.м.н., профессор,
Бекиш В.Я. – д.м.н., профессор,
Бузук Г.Н. – д.ф.н., доцент,
Бурак И.И. – д.м.н., профессор,
Гидранович В.И. – д.б.н., профессор,
Глушанко В.С. – д.м.н., профессор,
Городецкая И.В. – д.м.н., профессор, зам. главного редактора,
Деркач Ю.Н. – д.м.н., профессор,
Жданова О.Б. – д.б.н., профессор,
Жебентяев А.И. – д.ф.н., профессор,
Кабанова С.А. – к.м.н., доцент,
Козловский В.И. – д.м.н., профессор, зам. главного редактора,
Коневалова Н.Ю. – д.б.н., профессор, зам. главного редактора,
Конорев М.Р. – д.м.н., профессор,
Косых А.А. – д.м.н., профессор,
Криштопов Л.Е. – к.м.н., доцент,
Кугач В.В. – к.ф.н., доцент,
Кунцевич З.С. – д.пед.н., доцент,
Луд Н.Г. – д.м.н., профессор,
Наркевич И.А. – д.ф.н., профессор,
Пашков А.А. – к.м.н., доцент,
Пиманов С.И. – д.м.н., профессор,
Прищепя И.М. – д.б.н., профессор,
Подпалов В.П. – д.м.н., профессор,
Радецкая Л.Е. – д.м.н., профессор,
Семенов В.М. – д.м.н., профессор,
Сушков С.А. – к.м.н., доцент,
Усович А.К. – д.м.н., профессор,
Холод В.М. – д.б.н., профессор,
Чернявский Ю.П. – к.м.н., доцент.

Секретариат:

Бешешко И.А.; Кадушко Р.В., к.филол.н., доцент; Лапусева И.Н.; Родкина Л.М.; Флоряну И.А., к.филол.н., доцент.

Редакционный совет:

Аболмасов Н.Н. – д.м.н., профессор,
Адаскевич В.П. – д.м.н., профессор,
Алексеенко Ю.В. – к.м.н., доцент,
Басявичюс Р.В. – д.м.н., профессор,
Генералов И.И. – д.м.н., профессор,
Карпук И.Ю. – к.м.н., доцент,
Краснюк И.И. – д.м.н., профессор,
Кубилиус Р.З. – д.м.н., профессор,
Кулик С.П. – к.филол.н., доцент,
Лабанаускас Л.В. – д.м.н., профессор,
Лея М.Ю. – член-корр. ЛАН, д.м.н., профессор,
Литвяков А.М. – д.м.н., профессор,
Любаковская Л.А. – к.б.н., доцент,
Лысенко И.М. – д.м.н., профессор,
Маланчук В.А. – член-корр. НАМН Украины, д.м.н., профессор,
Матлавска И. – профессор,
Моисеев Д.В. – к.ф.н., доцент,
Мрочек А.Г. – член-корр. НАН Беларуси, д.м.н., профессор,
Мяделец О.Д. – д.м.н., профессор,
Новиков Д.К. – д.м.н., профессор,
Новикова В.И. – д.м.н., профессор,
Окороков А.Н. – к.м.н., профессор,
Осочук С.С. – д.м.н., доцент,
Пискун Д.В. – к.м.н.,
Титов Л.П. – член-корр. НАН Беларуси, д.м.н., профессор,
Цыркунов В.М. – д.м.н., профессор,
Чумак А.Г. – д.б.н., профессор,
Юпатов Г.И. – д.м.н., профессор.

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

Адрес редакции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. (0212) 26-10-93, e-mail: admin@vsmu.by

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,

свидетельство № 108 от 22.04.2009 г.

ISSN 1607-9906

СОДЕРЖАНИЕ**Обзор****Немцов Л.М.**

Псевдомембранозный колит как мультидисциплинарная проблема

Шляхтунов Е.А., Гидранович А.В., Луд Н.Г., Луд Л.Н., Кожар В.Л., Прокошин А.В.

Рак кожи: современное состояние проблемы

Байтус Н.А.

Синтетические остеопластические препараты на основе гидроксиапатита в стоматологии

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

Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на интенсивность перекисного окисления липидов в печени и крови крыс при стрессе

Анатомия**Степаненко А.Ю., Марьенко Н.И.**

Строение и индивидуальная анатомическая изменчивость неocerebellума червя мозжечка человека

Микробиология**Шейбак В.М., Николаева И.В., Павлюковец А.Ю.**

Микробиоценоз толстого кишечника и содержание свободных аминокислот в микробно-тканевом комплексе крыс

Фролова А.В., Косинец А.Н., Бурак И.И., Денисенко В.Л.

Новый подход к предотвращению экзогенного инфицирования ран

Внутренние болезни**Масловская М.В., Лоллини В.А.**

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и малые аномалии сердца как предиктор нарушения ритма сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца

Кардиология**Пилант Д.А., Лоллини В.А.**

Взаимосвязь структурно-функционального и электрического ремоделирования сердца

CONTENTS**Review****6 Nemtsov L.M.**

Pseudomembranous colitis as a multidiscipline problem

20 Shlyakhtunov E.A., Gidranovich A.V., Lud N.G., Lud L.N., Kozhar V.L., Prokoshin A.V.

Skin cancer: current state of the problem

29 Baytus N.A.

Synthetic osteoplastic preparations on the basis of hydroxyapatite in dentistry

Physiology**35 Gorodetskaya I.V., Gusakova E.A.**

The effect of iodine-containing thyroid hormones on the intensity of lipid peroxidation in the liver and blood of rats under stress

Anatomy**43 Stepanenko A.Y., Maryenko N.I.**

Structure and individual anatomical variability of the neocerebellum of the human vermis

Microbiology**50 Sheybak V.M., Nikolayeva I.V., Pavlyukovets A.Y.**

Microbiocenosis in large intestine and free amino acid content in microbial-tissue complex of rats

59 Frolova A.V., Kosinets A.N., Burak I.I., Denisenko V.L.

New approach to the prevention of exogenous wound infecting

Internal medicine**68 Maslovskaya M.V., Lollini V.A.**

Connective tissue undifferentiated dysplasia and minor heart abnormalities as a predictor of heart arrhythmia in patients with coronary heart disease

Cardiology**72 Pilant D.A., Lollini V.A.**

The relationship of structural and electrical cardiac remodelling in patients with hypertension

у пациентов с артериальной гипертензией и пароксизмами фибрилляции предсердий

Акушерство и гинекология

Лысенко О.В.

Аденокарцинома и полипы эндометрия в постменопаузальном возрасте: баланс цитокинов, продукция sFas-лиганда и противорецидивная терапия

Хирургия

Овсяник Д.М., Фомин А.В.

Аспекты патоморфогенеза и диагностики инфицированного панкреонекроза (обзор литературы)

Аллергология и иммунология

Доценко Э.А., Рождественский Д.А., Юпатов Г.И.

Иммунодефициты и некоторые иммуномодулирующие средства

Онкология

Засько С.Р., Луд Н.Г., Прокошин А.В., Шляхтунов Е.А.

Клинико-эпидемиологические особенности меланомы кожи в Витебской области (1999–2013 гг.)

Гигиена и экология

Шевляков В.В., Филонюк В.А., Рыбина Т.М., Чернышова Е.В., Кардаш О.Ф., Эрм Г.И., Буйницкая А.В., Студеничник Т.С.

Состояние здоровья работников биотехнологических производств

Психиатрия и наркология

Фомин А.В., Кирпиченко А.А., Фомин Ф.А.

Тревога и депрессия у пациентов в хирургическом стационаре

Общественное здоровье и здравоохранение

Тимченко О.И., Линчак О.В., Протыук О.В., Микитенко Д.А., Коба О.П., Сизоненко О.В., Качко Г.А.

Репродуктивное поведение женщин в Украине (срез 2012 г.)

and atrial fibrillation paroxysms

Obstetrics and gynecology

85 Lysenko O.V.

Adenocarcinoma and endometrial polyps in postmenopausal women: cytokines balance, sFas-ligand secretion and antirelapse therapy

Surgery

92 Ovsianik D.M., Fomin A.V.

Aspects of pathomorphogenesis and diagnosing of infected pancreatic necrosis (literature review)

Allergology and immunology

103 Dotsenko E.A., Rozhdestvensky D.A., Yupatov G.I.

Immunodeficiencies and some immunomodulatory drugs

Oncology

121 Zasko S.R., Lud N.G., Prokoshin A.V., Shlyakhtunov E.A.

Clinical and epidemiological characteristics of skin melanoma in Vitebsk region (1999–2013)

Hygiene and ecology

127 Shevlyakov V.V., Filonyuk V.A., Rybina T.M., Chernyshova E.V., Kardash O.F., Ehrm G.I., Buynitskaya A.V., Studenichnik T.S.

Health status of the employees engaged in biotechnological productions

Psychiatry and narcology

139 Fomin A.V., Kirpichenko A.A., Fomin F.A.

Anxiety and depression in patients at a surgical hospital

Public health and health service

146 Timchenko O. I., Linchak O.V., Protsyuk O.V., Mikitenko D.A., Koba O.P., Sizonenko O.V., Kachko G.A.

Reproductive behavior of women in the Ukraine (2012 review)

Кугач В.В., Троица С.Г. Деятельность Организации Объединенных Наций, Всемирной Организации Здравоохранения и Республики Беларусь по обеспечению здорового старения	152	Kugach V.V., Troina S.G. The activities of United Nations Organization, World Health Organization and the Republic of Belarus aimed at providing healthy aging
Стоматология		Dentistry
Карпук И.Ю. In vivo диагностика аллергии у пациентов с непереносимостью хрома	161	Karpuk I.Y. In vivo diagnosing of allergy in patients with intolerance to chrome
Педагогика и психология высшей школы		Pedagogics and psychology of higher school
Городецкая И.В., Загнойко Э.А. Отношение студентов ВГМУ к использованию рейтинговой системы оценки знаний	169	Gorodetskaya I.V., Zagnoyko E.A. VSMU students' attitude to the use of rating system of knowledge assessment
Новости	174	News
Правила для авторов	176	Instructions for authors

ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНЫЙ КОЛИТ КАК МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

НЕМЦОВ Л.М.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

Токсин-продуцирующие штаммы *Clostridium difficile* являются причиной до 20% всех антибиотик-ассоциированных диарей (АОД) и 40-45% случаев внутрибольничных АОД в странах Европы и Северной Америки, с высоким риском развития псевдомембранозного колита (ПМК) и угрожающих жизни осложнений, особенно в случае запоздалой диагностики и неадекватной терапии. АОД, вызываемые *Clostridium difficile*, являются мультидисциплинарной проблемой, касающейся многих разделов медицины, включая не только эпидемиологию, клиническую микробиологию и инфекционные болезни, но и гастроэнтерологию, абдоминальную хирургию, онкологию, интенсивную терапию и некоторые другие. В данной статье представлен обзор исследований по диагностике, лечению и профилактике ПМК.

В последнее время ПМК стала распространенной и агрессивной больничной инфекцией, ассоциированной с антибиотикотерапией, которая может развиваться у пациентов с различной терапевтической и хирургической патологией. Появление диареи, гипертермии, гиперлейкоцитоза и признаков эндогенной интоксикации после назначения антибиотикотерапии следует считать основанием для целенаправленной диагностики *Clostridium difficile* -ассоциированного колита (ПМК) с использованием лабораторных тестов. Своевременная диагностика и адекватное лечение способны предупредить возникновение тяжелых форм ПМК, которые сопровождаются осложнениями и иногда требуют хирургического лечения. Для предупреждения ПМК необходима рационализация схем и режимов антибактериальной терапии. Важным компонентом клинической антибиотикотерапии должна быть адекватная информированность врачей разного профиля относительно ПМК для его профилактики и раннего выявления. Лечение тяжелых и рецидивирующих форм ПМК остается очень сложной задачей из-за ограниченного количества эффективных препаратов.

Ключевые слова: псевдомембранозный колит, *Clostridium difficile*, антибиотик-ассоциированная диарея.

Abstract.

Toxin - producing strains of *Clostridium difficile* are responsible for up to 20% of all of antibiotic-associated diarrheas (AAD) and 40-45% of cases of nosocomial AAD in the countries of Europe and North America with a high risk of the development of pseudomembranous colitis (PMC) and life-threatening complications, especially in case of delayed diagnosing and inadequate therapy. AAD caused by *Clostridium difficile* is a multi-discipline problem concerning many branches of medicine, including not only epidemiology, clinical microbiology and infectious diseases, but also gastroenterology, abdominal surgery, oncology, intensive care, and some others. This article provides a survey of researches on the diagnosis, treatment and prevention of PMC. Recently PMC has become a common and aggressive hospital infection associated with antibiotic therapy, which may occur in patients with various medical and surgical pathology. The appearance of diarrhea, hyperthermia, hyperleukocytosis and the signs of endogenous intoxication after administered antibiotic therapy should be considered as a ground for targeted diagnosing of *Clostridium difficile*-associated colitis (PMC) with the use of laboratory tests. Duly diagnosis and appropriate treatment can prevent the development of severe forms of PMC, which are accompanied by complications and sometimes require surgical treatment. To prevent PMC rationalization of schemes and modes of antibiotic therapy is necessary. Adequate awareness of different medical specialists as regards PMC should be an important component of clinical antibiotic therapy for prevention and early detection of it. Treatment of severe and recurrent PMC forms remains a very challenging task because of a limited number of effective medications.

Key words: pseudomembranous colitis, *Clostridium difficile*, antibiotic-associated diarrhea.

Неоправданное и бессистемное использование современных антибиотиков способно существенно изменить микрофлору желудочно-кишечного тракта, не только вызывая нарушение функции, но и патоморфологические изменения кишечника. Такие нозологические формы получили название антибиотик-ассоциированной диареи (АОД) [1, 2, 3].

Clostridium difficile является ведущим клинически значимым патогеном, на долю которого приходится до 20% всех АОД и 40-45% всех случаев внутрибольничной АОД в странах Европы и Северной Америки [4, 6-9]. Наиболее серьезную проблему АОД представляют в больницах с числом коек более 200, в которых уровень заболеваемости инфекцией *Clostridium difficile* (CDI) составляет от 30,8 до 40,3 случаев на 100 000 больных [9, 10, 11]. Исследования в США и Канаде показали ежегодное увеличение на 20% количества связанных с CDI госпитализаций у пациентов, выписанных из учреждений экстренной медицинской помощи. В последующие годы рост стал более умеренным, но начали появляться сообщения о случаях CDI в амбулаторной практике, с чем раньше не сталкивались [6, 8, 10].

Определение псевдомембранозного колита и история вопроса

Псевдомембранозный колит (ПМК) – острое воспалительное заболевание кишечника, которое является вариантом тяжелого течения антибиотик-ассоциированной диареи (АОД), вызываемым спорообразующим анаэробным микробом *Clostridium difficile* (CD) [1, 2, 5]. Код по МКБ-10 - A04.7 - Энтероколит, вызванный CD.

ПМК впервые был описан американским хирургом J. Finney в 1893 году у пациентки, прооперированной по поводу опухоли пилорической части желудка, у которой развилась тяжёлая диарея, повлекшая смерть на 15-й день. На аутопсии в кишечнике были обнаружены дифтеритические мембраны, что, собственно, и послужило основанием для введения данного термина. Лишь во второй половине 70-х годов XX столетия было установлено этиологическое значение специфического возбудителя CD в патогенезе АОД [1, 4, 5].

Этиология

Псевдомембранозный колит возникает в результате колонизации кишечника микроорганизмом CD. CD – грамположительный, спорообразующий, анаэробный микроорганизм, который входит в состав нормальной микрофлоры кишечника (0,01-0,001% всей микрофлоры) [9, 12]. CD широко распространены в природе, поскольку являются постоянными обитателями кишечника многих видов животных (домашних и диких).

Температурный оптимум роста вегетативных форм - 30-37°C. Споры устойчивы к нагреванию и способны к длительному (в течение нескольких лет) переживанию в аэробных условиях. Важнейшими факторами патогенности CD являются энтеротоксин А, вызывающий повреждение колоноцитов и вызывающий диарею, и токсин В (цитотоксин), предположительно ответственный за цитопатогенное действие и развитие энцефалопатии у пациентов с ПМК [11, 12].

Эпидемиология

CD могут обнаруживаться в испражнениях приблизительно 3-6% здоровых людей различных возрастных групп, включая новорожденных, и более чем у 20% пациентов, получающих антибактериальную терапию [1, 10]. Хотя риск инфицирования при прямом контакте с бактериовыделителем или пациентом, как правило, невелик, длительный контакт может привести к развитию форм инфекций, обусловленных CD, с выраженными клиническими проявлениями [13, 14]. Наблюдения показывают [14-17], что наибольший риск инфицирования CD имеют пациенты хирургических и реанимационных отделений и палат интенсивной терапии. ПМК развивается среди госпитализированных пациентов с частотой до 1 случая на 100-200 пациентов (в зависимости от профиля стационара), а среди амбулаторных пациентов при получении оральных антибиотиков - с частотой 1-3 случая на 100 000 больных [18-20].

Трансмиссия вегетативных форм CD от инфицированных (дети, медицинский персонал, лица, осуществляющие уход за больными, и сами пациенты) к здоровым лицам осуществляется через такие факторы передачи, как руки и предметы ухода. Кроме этого, установлена

возможность широкого контаминирования CD различных внутригоспитальных объектов (постельные принадлежности, мебель, душевые, туалеты и др.) [19]. Бытовая передача CD с участием различных факторов создает серьезный риск развития внутрибольничной инфекции, особенно у пациентов, получающих массивную антибактериальную терапию и длительно находящиеся в стационаре [19, 20].

Эпидемиологическая оценка случаев инфекции CD основывается на длительности временного интервала от момента госпитализации до появления клинических проявлений [20] (табл. 1). ПМК может развиваться как в период антибактериальной терапии, так и через 1-10 дней после прекращения лечения. Возможно отсроченное развитие колита через 6-8 недель максимально до 12 недель после антибиотикотерапии [10, 20, 21].

споры CD резистентны к действию стандартных дезсредств [21, 27].

Патогенез

Патогенез ПМК включает следующие этапы - нарушение нормальной микрофлоры толстой кишки; колонизация толстой кишки продуцирующими токсин штаммами CD; выработка токсинов (А и В); воспаление и повреждение слизистой оболочки толстой кишки (до некроза эпителия и образования мембран в тяжелых случаях) [1, 11, 13, 17].

Важнейшим и наиболее мощным кофактором, способствующим развитию CDI является использование антибиотиков. Недавнее (обычно не позднее 2 месяцев) применение антибиотиков служит предшествующим фактором развития ПМК в 60-85% случаях. Длительное

Таблица 1 – Эпидемиологическая оценка случаев инфекции Clostridium difficile

Временной интервал	Эпидемиологическая оценка
48 часов от момента госпитализации	Внегоспитальная инфекция
Более 48 часов от госпитализации и до 4 недель после выписки из стационара	Госпитальная инфекция
От 4 до 12 недель после выписки из стационара	Неопределенная инфекция
Если пациент не был выписан из медицинского учреждения в предыдущие 12 недель	Внегоспитальная инфекция

Исследования вспышек больничной инфекции в Квебеке и США показали, что их возбудителем преимущественно был прежде мало-распространенный штамм CD BI/NAP1/027. Этот штамм имеет несколько уникальных особенностей, в т. ч. способность вырабатывать большое количество токсинов А и В, наличие двойного (бинарного) токсина и устойчивость к фторхинолонам [21-24]. Изучение вспышки в Квебеке выявило угрожающую заболеваемость (22,5 случая на 1000 госпитализаций) и высокую летальность (6,9%). До этой вспышки заболеваемость составляла 6 случаев на 1000 госпитализаций, а летальность - 1,5% [10, 19, 20, 22-30].

Сложность современной ситуации по контролю за внутрибольничным инфицированием пациентов CD состоит в том, что, во-первых, контроль за обсемененностью спорами CD в стационарах не проводится и, во-вторых,

применение антибиотиков или же одновременное применение 2-х и более антибактериальных препаратов ещё более повышает риск развития ПМК [12, 20].

Несмотря на то, что CDI может быть спровоцирована практически любыми антибиотиками и/или антимикробными препаратами, включая сульфаниламиды и метронидазол, тем не менее, наиболее часто развитие CDI (до 6% от общего числа лечившихся) отмечается на фоне приема цефалоспоринов II и III поколения, клиндамицина, ампициллина, амоксициллина с клавулановой кислотой, фторхинолонов [3, 4, 10, 11, 19-21].

Предрасполагающие факторы ПМК, при которых имеет место нарушение микроэкологии кишечника, сопровождающееся колонизацией CD: возраст старше 60 лет; длительное нахождение в стационаре (особенно в одной палате с инфекционным пациентом, в хирур-

гическом и реанимационном отделении); длительное использование назогастральных зондов и клизм; операции на органах брюшной полости; антисекреторная терапия ингибиторами протонной помпы и H₂-блокаторами; антинеопластическая химиотерапия и иммуносупрессивная терапия; злокачественные новообразования; ишемия кишечника; почечная недостаточность; хронические воспалительные заболевания кишечника; хронические обструктивные заболевания легких; иммунодефицитные состояния (табл. 2) [19, 20, 31-33].

жести заболевания следующим образом: неизменная при визуальном осмотре слизистая; незначительная эритема и отек слизистой; выраженная эритема, зернистость, отечность, появление геморрагий; образование псевдомембран на фоне резко выраженных воспалительно-геморрагических изменений [1, 31]. Псевдомембраны - морфологический признак псевдомембранозного колита (ПМК) - фибриновые пленки, образовавшиеся на участках некроза клеток эпителия слизистой кишки, макроскопически выглядящие как бледные

Таблица 2 – Факторы риска, ассоциированные с инфекции Clostridium difficile

Изменения	Факторы риска
Нарушение кишечной флоры/или иммунной системы слизистой оболочки	Лечение антибиотиками Фторхинолон-резистентный штамм BI/NAP1/027 Ингибиторы протонной помпы и блокаторы H ₂ -рецепторов Химиотерапия, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и солидных органов Глюкокортикостероиды Лучевая терапия Кишечный стаз (медикаментозный) Абдоминальная хирургия Назогастральный зонд и клизмы
Контаминация окружающей среды	Продолжительность пребывания в больнице Инфицирование продуктов питания, домашних животных
Факторы хозяина	Возраст >65 лет Несколько сопутствующих заболеваний Peripartum (месяц до родов и первые несколько месяцев после родов) Воспалительные заболевания кишечника ВИЧ Хроническая болезнь почек, требующая проведения гемодиализа Злокачественные новообразования ХОБЛ

Патоморфология

Патоморфологические изменения являются преимущественно в толстой кишке. Протяженность поражения толстой кишки вариабельна: чаще процесс локализуется в прямой, сигмовидной и нисходящей кишке, но нередко случаи тотального поражения толстой кишки (ректосигмоидит -54%, левосторонний колит – 28%, тотальный колит – 18%). У 35% пациентов с ПМК воспалительные изменения ограничены толстой кишкой, в остальных случаях вовлекается и тонкий кишечник [1, 2, 9, 14].

Морфологическая картина слизистой толстой кишки при *S. difficile*-ассоциированном колите может выглядеть, в зависимости, от тя-

серовато-желтые бляшки размером 0,5-2,0 см диаметре на слегка приподнятом основании. В тяжелых случаях видны фокальные некрозы, глубокие язвы с перфорацией [1].

При исследовании микропрепарата при ПМК выявляется некроз эпителия; фибриновый выпот с нейтрофилами, типичные изъязвления слизистой напоминающие извержения вулкана; формирование псевдомембран [1, 4, 13].

Клиника ПМК

Клиническая картина ПМК вариабельна, особенно в острый период заболевания, может развиваться как в период антибактериальной

терапии, так и через 1-10 дней после прекращения лечения. Возможно отсроченное развитие колита (через 6-8 недель после антибиотикотерапии) [2-5, 31].

В клинической картине ПМК доминирует диарейный синдром, который в отдельных случаях может выступать даже как единственный симптом. В отдельных случаях манифестация заболевания может начинаться с лихорадки. Частота дефекаций в сутки достигает 5 и более раз, доходя в отдельных случаях до 20–30. Стул, как правило, водянистый, небольшого объема, но учитывая кратность дефекаций, могут развиваться водно-электролитные расстройства разной степени выраженности. Диарея носит упорный характер и может сохраняться до 8-10 недель, в отдельных случаях расстройство стула может носить перемежающийся характер, когда диарея сменяется оформленным стулом, сохраняющимся таковым в течение 1 - 2 дней. Часто стул содержит примесь слизи, тогда как примесь крови не характерна [1, 2, 4, 9].

Легкие формы ПМК чаще всего не диагностируются, можно предположить развитие ПМК у пациентов с диареей, возникшей на фоне лечения антибиотиками. При заболевании легкой степени развивается водянистая диарея, не сопровождающаяся системными симптомами и явлениями колита при эндоскопическом обследовании. Отмена антибиотика приводит к прекращению поносов через 3-4 дня [2-5].

При среднетяжелых формах ПМК отмена антибиотика не приводит к исчезновению диареи. Стул частый, водянистый, со слизью и кровью. Повышается температура, появляются признаки интоксикации: слабость, разбитость, тошнота, рвота, тахикардия до 100 ударов в минуту умеренное снижение артериального давления. Боли в животе, которые усиливаются перед дефекацией, могут быть ложные позывы, тенезмы. При объективном исследовании живот умеренно вздут, отмечается болезненность при пальпации по ходу толстой кишки. Характерен умеренный лейкоцитоз (до $15,0 \times 10^9$ /л) с нейтрофильным сдвигом. При эндоскопии можно часто наблюдать характерную для ПМК картину [4, 9]. При тяжелом течении ПМК на первое место выходят системные проявления: спутанное сознание, лихорадка; тахикардия больше 100 ударов в минуту, падение систолического артериального давления ниже 100 мм рт. ст.; вентиляционные нарушения; лей-

коцитоз достигает $15,0 \times 10^9$ /л и выше (до лейкоцитарной реакции), азотемия. У пациентов с таким вариантом заболевания диарея может отсутствовать при токсической дилатации толстой кишки [1, 2, 4, 9, 19, 20].

Осложнения псевдомембранозного колита: токсический мегаколон, перитонит, перфорация толстой кишки, тяжёлый синдром мальабсорбции (истощение, отёки, асцит); дегидратация, артериальная гипотензия, гипокалиемия, почечная недостаточность [9, 15, 20].

Фульминантное течение ПМК представляет наибольшую трудность в плане диагностики в силу необычности выявляемой клинической симптоматики [13, 15]. Для фульминантного течения ПМК характерно быстрое прогрессирование процесса. Диарейный синдром при фульминантном течении может отсутствовать. Почти у половины больных регистрируются запор и признаки кишечной непроходимости. У таких пациентов выявляются признаки «острого живота», лихорадка бывает выше 40°C . У ряда больных, получавших химиотерапию по поводу злокачественных опухолей, псевдомембранозный колит развивается на фоне лейкопении. При УЗИ и компьютерной томографии брюшной полости выявляется асцит и значительное утолщение стенки толстой кишки [9, 13, 15]. Особенностью ведения таких пациентов является то, что базисная медикаментозная терапия оказывается малоэффективной и требуется радикальное хирургическое вмешательство (субтотальная колэктомия). Летальность при фульминантном течении псевдомембранозного колита достигает 58% [15, 20].

Рецидивирующее течение ПМК наблюдается в 20% случаев у пациентов с первично установленным диагнозом после проведения стандартной антибиотикотерапии. У пациентов, которые перенесли хотя бы один рецидив, риск рецидивирующего течения ПМК возрастает до 45-68%. Механизм формирования рецидивирующего течения ПМК до сих пор остается до конца не выясненным. Полагают [4, 6, 9], что основной причиной является неполная санация кишечника от спор CD, хотя не исключается реинфицирование. Факторы риска рецидивирующего течения ПМК: наличие в анамнезе предшествующих эпизодов диареи, обусловленных CD; длительные курсы антибиотикотерапии в анамнезе; женский пол, начало заболевания весной [9, 19].

Диагностика ПМК

Анамнез - диагноз ПМК следует заподозрить у любого пациента с диареей, который получал антибиотики в течение предшествующих 3 месяцев, был недавно госпитализирован и / или возникла диарея через 48 часов или более с момента госпитализации [5, 19, 31].

Общий анализ крови при ПМК – лейкоцитоз, достигающий $15,0 \times 10^9/\text{л}$, а в ряде случаев выявляются даже лейкомоидные реакции, при которых количество лейкоцитов может достигать $40,0-50,0 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ. Биохимический анализ крови: при тяжелом течении болезни

наблюдается гипопроteinемия, гипоальбуминемия, гипокалиемия, гиперкреатининемия. Уровень лактата сыворотки крови, как правило, повышен (≥ 5 ммоль/л) [4, 5, 15, 19].

Общий анализ кала: слизь, детрит, лейкоциты, эритроциты, иногда кристаллы Шарко-Лейдена. Рутинное бактериологическое исследование кала выявляет, как правило, рост *Staphylococcus*, *Proteus* или *Pseudomonas* [4, 5].

Бактериологическое исследование кала (копрокультура) имеет важное значение для эпидемиологических исследований (уровень рекомендаций АП). В клинической практике выделение возбудителя имеет второстепенное значение, так как малодоступно, дорогостоя-

Таблица 3 – *Clostridium difficile*- диагностические тесты: преимущества и ограничения

Тест	Преимущества	Ограничения	Особенности применения	Диагностическая значимость	Уровень рекомендаций
Посев кала	наиболее чувствительный тест	медленный рост, дорогой метод	для эпидемиологических исследований	Se - 90-100%, Sp - 84-100%	ВШ
Цитотоксигенная культура*	«золотой стандарт» для эпид. исследования	48-96 ч, анаэробная копрокультура, дорогая	возможна смесь токсинпозитивных и негативных штаммов	Se - 90-100%, Sp - 84-100%	АП
ГДГ (GDH) ИФА	метод выбора для скрининга, недорогой	нужен подтверждающий тест	нетоксигенные штаммы также позитивны	Se - 85-100%, Sp - 87-98%	ВП
Токсин А/В ИФА	недорогой, быстрый, высоко-специфичен	широкий диапазон чувствительности и специфичности	токсин А негативные штаммы существуют	Se - 79-80%, Sp - 98%	ВП
Тест латекс-агглютинации на токсин А	недорогой, быстрый, высоко-специфичен	чувствительность этого теста недостаточна		Se – 48-59%, Sp – 95-98%	
Токсин В ПЦР	несколько часов, альтернатива «золотого стандарта»	дорогой, не валидизирован, может быть чрезмерно чувствительным	иногда ПЦР-положительные, но не цитотоксические штаммы	Se - 86%, Sp - 97%	В - П

Примечания: ГДГ (GDH) – глутаматдегидрогеназа, Se (Sensitivity) - чувствительность, Sp (specificity) – специфичность, * - анаэробная культура, предшествующая тканевой культуре на изоляте.

Сила рекомендаций: А - достаточно доказательств, чтобы поддержать рекомендацию или против использования; В - умеренные доказательства, С - слабые доказательства;

Качество доказательств: I – данные не менее 1 корректно рандомизированного контролируемого исследования; II - данные, по крайней мере, 1 хорошо продуманного клинического исследования без рандомизации, когортного или «случай-контроль», аналитических исследований (предпочтительно из более чем 1 центра), на основе исследований нескольких временных рядов; III - доказательства на основе мнения признанных авторитетов, основанные на клиническом опыте, описательных исследований или докладов экспертных комитетов.

яще и не отвечает клиническим потребностям в связи с медленным ростом бактерий. В то же время, это наиболее чувствительный тест (чувствительность - 90-100%, специфичность - 84-100%), но рост медленный и может привести к задержке в диагнозе, если используется отдельно. В исполнении экспертной лаборатории тест обеспечивает стандарт, по которому другие клинические испытания результаты сравниваются (уровень рекомендаций ВП) (табл. 3) [19, 20, 37].

Иммуноферментный анализ (ИФА) на глутаматдегидрогеназу - очень чувствительный тест (чувствительность - 85-100%, специфичность - 87-98%). Тест обнаруживает присутствие глутаматдегидрогеназы, продуцируемой CD (уровень рекомендаций ВП) [19, 21, 37].

Токсин-тестирование является наиболее важным клинически, но затрудняется недостаточной чувствительностью. Одной из потенциальных стратегий для преодоления этой проблемы является 2-х ступенчатый метод, который использует ИФА для обнаружения глутаматдегидрогеназы (GDH) как первоначального теста, а затем используют анализ на клеточную цитотоксичность или токсигенную культуру, как подтверждающий тест только для образцов GDH-положительного стула. Полимеразная цепная реакция (ПЦР), как представляется, быстрый, чувствительный, и конкретный тест, который может обеспечить решение проблемы диагностики CDI [37].

Обзорная рентгенография органов брюшной полости при ПМК - характерно вздутие толстой кишки. В некоторых случаях при обзорном исследовании выявляется токсическое расширение толстой кишки, сочетающееся с симптомом «отпечатка большого пальца» за счет изъязвлений, что является противопоказанием к проведению контрастного исследования. Ирригография выявляет отёк стенки кишки, расширение складок, нарушение гаустрации, зубчатость контуров толстой кишки, связанная с изъязвлением слизистой оболочки или наличием псевдомембран, между выпуклыми поверхностями которых затекает бариевая взвесь [1, 9, 13].

При ректороманоскопии и колоноскопии отмечают диффузную гиперемиию и отечность слизистой кишечника с утолщением стенки кишки, серо-желтые бляшки (мембраны) диаметром 0,2-1,5 см, которые плотно спаяны со

слизистой, при попытке их снять появляется кровь; бляшки могут сливаться, образуя псевдомембранные поля. Выделяют 3 эндоскопические стадии развития ПМК: катаральное воспаление (отек и гиперемия) слизистой оболочки, эрозивно-геморрагическое поражение, псевдомембранозное поражение (образование псевдомембран на фоне резко выраженных воспалительно-геморрагических изменений) [13, 31]. Ректороманоскопия и колоноскопия у пациентов с фульминантным колитом могут быть противопоказаны из-за риска перфорации. Ограниченная проктоскопия с минимальной инсуффляцией воздуха может быть полезным диагностическим инструментом в случае диагностической дилеммы [4, 15, 19, 20].

Компьютерная томография и эхография обнаруживают утолщение или диффузный отек стенки толстой кишки с явлениями периколита и, в тяжелых случаях, выпот в брюшной полости. Чувствительность метода эхографии составила 95%, специфичность - 47%, точность - 84%. Ультразвуковой метод может служить одним из первых и общедоступных методов выявления признаков ПМК у тяжелой категории пациентов, получающих массивную антибактериальную терапию [4, 35].

Обоснование диагноза ПМК

В клинических условиях в основе диагноза ПМК лежит правильно собранный анамнез, подтверждающий связь диареи с антибиотикотерапией [19, 31, 36]. Эндоскопия толстой кишки выявляет патогномоничные для ПМК псевдомембраны, обеспечивает проведение дифференциальной диагностики и выявление сопутствующих заболеваний. Однако эндоскопия толстой кишки характеризуется низкой чувствительностью, высокой стоимостью, и инвазивностью обследования [31]. Ультразвуковой метод может служить одним из первых и общедоступных методов выявления признаков ПМК у тяжелой категории пациентов, получающих массивную антибактериальную терапию [35].

Диагноз CDI подтверждается, когда цитотоксин присутствует в стуле пациента. Тестирование стула на CD или его токсины должно выполняться только при диарее (неоформленный стул), если кишечную непроходимость из-за CD не подозревают (уровень рекомендаций

ВII). Тестирование стула от бессимптомных пациентов не является клинически полезным, в том числе в качестве теста на излечение. Это не рекомендуется, за исключением эпидемиологических исследований (уровень рекомендаций ВIII) [19, 31, 36].

Дифференциальная диагностика ПМК проводится с другими кишечными инфекциями – вирусный гастроэнтерит, сальмонеллез, шигеллез, холера; воспалительными заболеваниями кишечника - неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, ишемический колит; синдромом раздражённой толстой кишки, дивертикулитом толстой кишки; интраабдоминальным сепсисом, синдромом мальабсорбции [4, 5].

Принципы лечения ПМК

Диета П – частое дробное питание, обильное питье. Исключить - жирную, жареную и острую пищу, газированные напитки, апель-

синовый сок и других цитрусовых, алкоголь, кофе [4, 9].

Терапия ПМК включает следующие основные направления [1, 31]:

- 1) этиотропную терапию, направленную на уничтожение CD в кишечнике;
- 2) сорбцию и удаление из просвета кишки микробных тел и их токсинов;
- 3) восстановление микробной экосистемы кишки;
- 4) устранение дегидратации и коррекцию нарушений водно-электролитного баланса.

Лечебная тактика, согласно рекомендациям SHEA/IDSA 2010 г. [19], заключается в отмене проводимой антибактериальной терапии (если возможно) и назначении метронидазола и/или ванкомицина внутрь (табл. 4). Лечение ПМК необходимо начинать с отмены антибиотика, на фоне терапии которым развилась клиническая картина заболевания, как можно скорее, так как это может влиять на риск рецидива CDI (уровень рекомендаций АII).

Таблица 4 – Принципы лечения инфекции псевдомембранозного колита

Описание	Лечение	Уровень рекомендаций
Первичный ПМК легкой и средней тяжести *	Метронидазол по 500 мг внутрь каждые 8 часов 10-14 дней	A-I
Тяжелый ПМК, без осложнений **	Ванкомицин 125 мг внутрь каждые 6 часов 10-14 дней	B-I
Тяжелый ПМК с осложнениями***	Ванкомицин 500 мг внутрь каждые 6 часов или через назогастральный зонд плюс метронидазол по 500 мг внутривенно каждые 8 часов; дополнительно возможно ванкомицин 250 мг каждые 6 часов ректально в ретенционной (удерживаемой) клизме при кишечной непроходимости Хирургическая консультация по поводу возможной субтотальной колэктомии	C- III
Первый рецидив ПМК	Так же, как и при первичной инфекции на основе тяжести заболевания	A-II
После второго рецидива в течение 30-90 дней или если состояние пациента значительно ухудшается после прекращения лечения	Ванкомицин, постепенно снижая дозу: 1-ая неделя - 125 мг внутрь через 6 час; 2-ая неделя - 125 мг через 12 час; 3-я неделя - 125 мг в сутки; 4-ая неделя - 125 мг через день; 5-6 –ая недели - 125 мг каждые 3 дня. Ванкомицин - пульс-дозировка: до 125-500 мг внутрь каждые 2-3-ий день в течение 3 недель	B- III

Примечания: * - лейкоцитоз не достигает $15,0 \times 10^9 /л$, сывороточный кретинин не достигает 1,5- кратного преморбидного уровня; ** - лейкоцитоз достигает $15,0 \times 10^9 /л$ и выше, сывороточный кретинин достигает 1,5- кратного преморбидного уровня и более; *** - осложнения включают токсический мегаколон, кишечную непроходимость, перфорацию кишечника, синдром системного воспалительного ответа, или сепсис.

Полностью отменяется парентеральное введение антибиотиков широкого спектра действия (фторхинолоны, цефалоспорины, ампициллин, аминогликозиды, клиндамицин, линкомицин и др.) [19, 21, 31, 36].

При подозрении на тяжелую или осложненную CDI начать немедленно эмпирическое лечение (уровень рекомендаций СIII). По возможности избегать использования противоперистальтических агентов (лоперамид), так как они могут скрывать симптомы и провоцировать токсический мегаколон (уровень рекомендаций СIII) [15, 19, 31].

Антибактериальная терапия

Метронидазол является препаратом выбора для первого эпизода легкой или умеренной степени тяжести CDI. Дозировка составляет 500 мг внутрь 4 раза в сутки. Курс лечения - 14 суток (уровень рекомендаций АI) [19, 31, 36].

Ванкомицин является препаратом выбора для первого эпизода тяжелой CDI (уровень рекомендаций ВI) [19, 31]. Ванкомицин более эффективен при тяжелых формах ПМК, так как при пероральном приеме удается создать концентрацию, губительную практически для всех штаммов CD. Антибиотик почти не всасывается из просвета кишечника, за счет чего удается создать высокую его концентрацию в кишечнике при невысоких дозах - 125-500 мг четыре раза в сутки перорально или в энтерально. Курс лечения 10-14 суток [4, 19].

Ванкомицин перорально (и ректально при непроходимости кишечника) в сочетании с внутривенным введением метронидазола является препаратом выбора для лечения тяжелой и осложненной CDI. Доза ванкомицина составляет 500 мг перорально 4 раза в день и 500 мг примерно в 100 мл физиологического раствора ректально каждые 6 часов в ретенционной клизме или через кишечный катетер, и метронидазол в дозе 500 мг внутривенно каждые 8 часов (уровень рекомендаций СIII) [19, 31, 36].

Рекомендации по лечению рецидивов ПМК

Лечение первого рецидива ПМК, как правило, в том же режиме, что и для первого эпизода (уровень рекомендаций АII), но пациенты

должны быть стратифицированы по степени тяжести заболевания (от легкой до умеренной, тяжелой или тяжелой осложненной), как рекомендуется для лечения первого эпизода ПМК (уровень рекомендаций СIII). Метронидазол не используется при рецидиве ПМК и для долгосрочной терапии, потому что существует возможность кумулятивной нейротоксичности [6, 17, 19]. Лечение второго или более поздних рецидивов ПМК ванкомицином с использованием «конического» (с постепенным снижением дозы и кратности приема) и / или импульсного режима является предпочтительной терапевтической стратегией (уровень рекомендаций ВII) (табл. 4) [19, 31, 36].

Другие антибактериальные средства

В 2011 г. фидаксомицин (макролид для приема внутрь, почти не всасывающийся из ЖКТ) стал вторым препаратом, одобренным FDA для лечения CDI (первым был ванкомицин). Фидаксомицин оказывает бактерицидное действие на бактерии рода *Clostridium*, почти не повреждая нормальную микрофлору [31, 37]. По данным рандомизированного контролируемого исследования, частота излечений при использовании фидаксомицина и ванкомицина около 85-87%, но частота рецидивов при лечении первым была ниже и в течение 28 дней снижается до 13% (в группе пациентов, получавших ванкомицин - 27%) [37].

Нитазоксанид — антипротозойный препарат, действующий также на CD. Рандомизированные контролируемые исследования подтвердили эффективность нитазоксанида, но не выявили его преимуществ по сравнению с ванкомицином и метронидазолом. Нитазоксанид рекомендуется в качестве резервного средства при неэффективности метронидазола [38, 39].

Применение бацитрацина (антибиотик, производимый штаммами бактерии *Bacillus subtilis*) в дозе 2500 ЕД 4 раза в день несколько менее эффективно по сравнению с ванкомицином и сопровождается большей частотой рецидивов заболевания [1, 4, 5, 8, 9].

Применение рифамицина в дозе 300 мг 2 раза в день может быть эффективно при рецидивах псевдомембранозного колита [4, 8]. Рифаксимин - плохо всасывающееся производное рифамицина, которое используют для лечения

диареи путешественников, эффективен как дополнение к стандартной противорецидивной терапии ПМК [40-42]. Однако вызывает опасения легкость образования устойчивых к рифаксимину штаммов [8, 31].

Патогенетическая терапия ПМК

Назначение энтеросорбентов (полифепан, холестерамин, гранулированный угольный сорбент, диосмектит) обеспечивает сорбцию и удаление из просвета кишки микробных тел и их токсинов. Используют полифепан (по 1 столовой ложке в 100 мл кипяченой воды до 8 - 12 раз в сутки с постепенным снижением дозы препарата). Энтеросорбция продолжается в течение 7-10 дней и прекращается после нормализации стула [1, 4, 9]. Но исследования, в т. ч. и плацебо-контролируемые, эффективность энтеросорбентов не подтвердили [43-45]. Кроме того, холестирамин и другие ионообменные смолы могут связывать ванкомицин и снижать его эффективность [44, 45]. Текущие рекомендации SHEA/IDSA не включают ионообменные смолы в схемы лечения CDI, опирающиеся на данные контролируемых исследований [19].

Для восстановления микробной экологии кишки лечение препаратами, содержащими *Lactobacillus* или *Saccharomyces boulardii*, считается эффективным дополнением к антибиотикотерапии и применяется преимущественно при рецидивах ПМК [5, 16, 17]. *S. boulardii* тормозит при энтеритах токсина А и В путем освобождения протеазы 54-kDa, которая приклеивает эти токсины и их рецепторы к мембране щеточной каймы [17]. Однако использование пробиотиков не рекомендуется для предотвращения первичного CDI, поскольку есть только ограниченные данные в поддержку этого подхода, и есть потенциальный риск бактеремии (уровень рекомендаций СIII) [19, 20]. Более целесообразны пробиотики для профилактики рецидива CDI [31].

Описаны наблюдения [9], в которых при неэффективности антибактериальной терапии у больных с ПМК использовался нормальный человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения в дозе 200-300 мг на 1 кг массы тела. Основанием для назначения данного препарата явились контрольные исследования, показавшие, что препараты им-

муноглобулина содержат антитела IgG против токсинов А и В в концентрации 0,4-1,6 мг/мл.

Изучается возможность применения моноклональных антител к токсинам А и В для лечения CDI. У пациентов, получивших моноклональные антитела на фоне стандартной терапии (ванкомицин или метронидазол), частота рецидивов была ниже, чем у получивших плацебо и стандартную терапию (7 и 25% соответственно) [31, 46].

Трансплантация кишечной микробиоты (fecal microbiota transplantation, FMT) оказалось эффективным средством при рецидивирующей CDI. Кал здорового донора, предварительно прошедшего общепринятое обследование (ВИЧ, вирусные гепатиты и т. п.), вносят в кишечник больного с помощью nasoинтестинального зонда, либо клизмы или во время колоноскопии [47, 48]. Трансплантация кишечной микробиоты эффективна независимо от способа введения (в целом, в 92% случаев) и редко сопровождается нежелательными явлениями. При третьем рецидиве или отсутствии ответа на терапию при тяжелой CDI, должна обсуждаться трансплантация фекальной микробиоты [31].

Хирургическое лечение ПМК

Абсолютным показанием к хирургическому лечению (колэктомия с илеостомой) является наличие признаков перитонита (табл. 5). Другим показанием к хирургическому вмешательству является крайне тяжелое течение заболевания. Контроль уровня сывороточного лактата и лейкоцитов периферической крови может быть полезным в принятии решения о хирургическом лечении, потому что рост уровня сывороточного лактата до 5 ммоль/л и количества белых клеток крови до 50000 клеток на мкл связан со значительным увеличением периоперационной смертности [19]. В случае развития тяжёлых осложнений (перфорация кишки или токсический мегаколон) необходима тотальная колэктомия или разгрузочная илеостома [1, 13]. В соответствии с текущими рекомендациями SHEA/IDSA если хирургическое лечение необходимо, то выполняют субтотальную колэктомию с сохранением прямой кишки (уровень рекомендаций ВII) [19].

Таблица 5 – Показания для хирургического лечения при CDI

Хирургическое лечение	Показания
Неотложная операция/колэктомия	Перфорация кишечника Молниеносный колит Шок Перитонит с угрозой перфорации
Операции через 12-24 часа от начала медикаментозной терапии	Отсутствие клинического улучшения Развитие токсического мегаколона (более 6 см) Тяжелые колиты у пожилых людей (в возрасте старше 65 лет) Сопутствующие воспалительные заболевания кишечника Прогрессирующая органная дисфункция

Меры инфекционного контроля и профилактика вспышки CDI

В 2010 г. SHEA/IDSA опубликовали рекомендации по профилактике CDI [19,20]. Меры инфекционного контроля и профилактики вспышки CDI включают контактные мероприятия (использование отдельных палат для пациентов с клиникой АОД, гигиена рук, использование перчаток и халатов), дезинфекцию и использование одноразовых предметов ухода и материалов, меры по ограничению применения антибиотиков (табл. 6). Антибиотики должны целенаправленно применяться с

учетом местной эпидемиологической ситуации и присутствующих штаммов CD, но ограниченное применение цефалоспоринов, фторхинолонов и линкозамидов (исключая хирургическую антибиотикопрофилактику) может быть особенно полезным. Необходимо ограничить частоту и длительность антимикробной терапии и число назначенных антибиотиков, чтобы уменьшить риск CDI.

Заключение

В последнее время ПМК стала распространенной и агрессивной больничной инфек-

Таблица 6 – Инфекционный контроль и профилактика инфекции Clostridium difficile

Меры инфекционного контроля	Уровень рекомендаций
<i>Контактные меры предосторожности</i>	
Гигиена рук	A- II
Использование перчаток	A- I
Халат	B- III
Использование отдельных палат или группирование пациентов	C- III
<i>Дезинфекция и использование одноразовых материалов</i>	
Дезинфекция палат и поверхностей	B-II
Дезинфекция оборудования между использованием для пациентов	C- III
Прекращение использования ректальных термометров	B-II
Использование гипохлорита (до 1000 мг / л активного хлора) или других спороцидных средств для дезинфекции	B-II
<i>Ограничения применения антибиотиков</i>	
Минимизировать частоту, длительность антимикробной терапии и число назначенных антибиотиков	AI
Антибиотики должны применяться с учетом эпидемиологической ситуации и присутствующих штаммов CD, ограничение применения цефалоспоринов, фторхинолонов и клиндамицина	CIII
<i>Использование пробиотиков</i>	
Имеющиеся в настоящее время пробиотики не рекомендуются для предотвращения первичного CDI, поскольку есть ограниченные данные в поддержку этого подхода, и есть потенциальный риск бактеремии	C-III

цией, ассоциированной с антибиотикотерапией, которая может развиваться у пациентов с различной терапевтической и хирургической патологией. Для предупреждения ПМК необходимо рационализация схем и режимов применения антибактериальных препаратов. Появление диареи, гипертермии, гиперлейкоцитоза и признаков эндогенной интоксикации после назначения антибиотикотерапии следует считать основанием для целенаправленной диагностики *C. difficile*-ассоциированного колита (ПМК) с использованием лабораторных тестов. Своевременная диагностика и адекватное лечение способны предупредить возникновение тяжелых форм, которые сопровождаются осложнениями и иногда требуют хирургического лечения.

Установление диагноза ПМК служит основанием для назначения последовательной терапии согласно рекомендованной схеме селективной деконтаминации кишечника. Важным компонентом клинической антибиотикотерапии должна быть адекватная осведомленность врачей разного профиля относительно ПМК для профилактики и раннего выявления указанного осложнения. Лечение рецидивирующего ПМК остается очень сложной задачей из-за ограниченного количества эффективных препаратов. Новые методы лечения (фидаксомидин, моноклональные антитела против токсинов возбудителя, трансплантация фекальной микробиоты) выглядят многообещающе.

Литература

- Ерьюхин, И. А. Псевдомембранозный колит и «кишечный сепсис» - следствие дисбактериоза, вызванного антибиотиками / И. А. Ерьюхин [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1997. – Т. 156, № 2. – С. 108-111.
- Богун, Л. В. Антибиотикоассоциированная диарея / Л. В. Богун // Клиническая антибиотикотерапия. – 2006. – № 3. – С. 40-43.
- Малов, В. А. Антибиотикоассоциированные поражения кишечника / В. А. Малов // Врач. – 2000. – № 10. – С. 16-19.
- Петрук, М. Н. Псевдомембранозный колит / М. Н. Петрук, С. П. Нешитов // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2009. – № 4. – С. 55-60.
- Шульпекова, Ю. О. Антибиотикоассоциированная диарея / Ю. О. Шульпекова // Российский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, № 6. – С. 1-6.
- Vancomycin or Metronidazole for Treatment of *Clostridium difficile* Infection: Clinical and Economic Analyses / C. Perras [et al.]. – Ottawa : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Technology report), 2011. – N 136. – 144 p.
- Gerding, D. N. Treatment of *Clostridium difficile* infection / D. N. Gerding, C. A. Muto, R. C. Owens // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 46, N 1. – P. 32-42.
- Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adult / R. L. Nelson [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2011 Sep. – N 9.
- Малов, В. А. Псевдомембранозный колит / В. А. Малов, С. Г. Пак, Д. В. Беликов // Лечащий врач. – 1999. – № 2-3. – С. 4-9.
- Alfa, M. J. Survey of incidence of *Clostridium difficile* infection in Canadian hospitals and diagnostic approaches / M. J. Alfa, T. Dul, G. Beda // J. Clin. Microbiol. – 1998. – N 36. – P. 2076-2080.
- Early functional effects of *Clostridium difficile* toxin A on human colonocytes / J. E. Branka [et al.] // Gastroenterology. – 1997 Jun. – Vol. 112, N 6. – P. 1887-1894.
- Bartlett, J. G. The new *Clostridium difficile* - what does it mean / J. G. Bartlett, T. M. Perl // N. Engl. J. Med. – 2005 Dec. – Vol. 353, N 23. – P. 2503-2505.
- Демин, А. А. Колит, ассоциированный с *Clostridium difficile*, после операций по поводу рака толстой кишки / А. А. Демин, В. А. Руднов // Инфекции в хирургии. – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 29-33.
- Price, A. B. Pseudomembranous colitis / A. B. Price, D. R. Davies // J. Clin. Pathol. – 1977 Jan. – Vol. 30, N 1. – P. 1-12.
- Van Ness, M. M. Fulminant colitis complicating antibiotic associated pseudomembranous colitis: case report and review of the clinical manifestations and treatment / M. M. Van Ness, E. L. Jr. Cattau // Am. J. Gastroenterol. – 1987 Apr. – Vol. 82, N 4. – P. 374-377.
- Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of *Clostridium difficile* toxins A and B in human colonic mucosa / I. Castagliuolo [et al.] // Infect. Immun. – 1999 Jan. – Vol. 67, N 1. – P. 302-307.
- Clostridium difficile* pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of *C. difficile* diarrhoea / S. Plummer [et al.] // Int. Microbiol. – 2004 Mar. – Vol. 7, N 1. – P. 59-62.
- Заплатников, А. Л. *Clostridium difficile*-инфекция у детей / А. Л. Заплатников, И. Н. Захарова, Н. А. Коровина // Русский медицин-

- ский журнал. – 2004. – Т. 12, № 5. – С. 373-376.
19. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) / S. H. Cohen [et al.] // *Infection Control and Hospital Epidemiology*. – 2010 May. – Vol. 31, N 5. – P. 431-455.
 20. Bobo, L. D. Clostridium difficile in the ICU: the struggle continues / L. D. Bobo, E. R. Dubberke, M. Kollef // *Chest*. – 2011 Dec. – Vol. 140, N 6. – P. 1643-1653.
 21. Guide to the Elimination of Clostridium difficile in Healthcare Settings. – Washington, DC : Association for Infection Control Professionals, 2008. – 66 p.
 22. Attributable outcomes of endemic Clostridium difficile-associated disease in nonsurgical patients / E. R. Dubberke [et al.] // *Emerge. Infect. Dis.* – 2008 Jul. – Vol. 14, N 7. – P. 1031-1038.
 23. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality / V. G. Loo [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005 Dec. – Vol. 353, N 23. – P. 2442-2449.
 24. Pepin, J. Mortality attributable to nosocomial Clostridium difficile-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec / J. Pepin, L. Valiquette, B. Cossette // *CMAJ*. – 2005 Oct. – Vol. 173, N 9. – P. 1037-1042.
 25. Zilberberg, M. D. Increase in adult Clostridium difficile-related hospitalizations and case-fatality rate, United States, 2000-2005 / M. D. Zilberberg, A. F. Shorr, M. H. Kollef // *Emerg. Infect. Dis.* – 2008 Jun. – Vol. 14, N 6. – P. 929-931.
 26. Economic healthcare costs of Clostridium difficile infection: a systematic review / S. S. Ghantaji [et al.] // *J. Hosp. Infect.* – 2010 Apr. – Vol. 74, N 4. – P. 309-318.
 27. Clostridium difficile in the intensive care unit: epidemiology, costs, and colonization pressure / S. J. Lawrence [et al.] // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2007 Feb. – Vol. 28, N 2. – P. 123-130.
 28. The burden of Clostridium difficile in surgical patients in the United States / M. Zerey [et al.] // *Surg Infect.* – 2007 Dec. – Vol. 8, N 6. – P. 557-566.
 29. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to Clostridium difficile / L. Kyne [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2002 Feb. – Vol. 34, N 3. – P. 346-353.
 30. The emerging infectious challenge of Clostridium difficile-associated disease in Massachusetts hospitals: clinical and economic consequences / J. A. O'Brien [et al.] // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2007 Nov. – Vol. 28, N 11. – P. 1219-1227.
 31. McCollum, D. L. Диагностика, лечение и профилактика инфекции, вызванной Clostridium difficile / D. L. McCollum, M. J. Rodriguez // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология*. – 2012. – Том 5, № 4. – С. 169-182.
 32. Recommendations for surveillance of Clostridium difficile-associated disease / L. C. McDonald [et al.] // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2007 Feb. – Vol. 28, N 2. – P. 140-145.
 33. The epidemiology of community-acquired Clostridium difficile infection: a population-based study / S. Khanna [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012 Jan. – Vol. 107, N 1. – P. 89-95.
 34. Comparison of real-time PCR for detection of the tcdC gene with four toxin immunoassays and culture in diagnosis of Clostridium difficile infection / L. M. Sloan [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2008 Jun. – Vol. 46, N 6. – P. 1996-2001.
 35. Возможности ультразвукового исследования в диагностике псевдомембранозного колита у хирургических больных / О. А. Алексеечкина [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2012. – Т. 21, № 2. – С. 29-35.
 36. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile infections / C. M. Surawicz [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2013 Apr. – Vol. 108, N 4. – P. 478-498.
 37. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection / T. J. Louie [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011 Feb. – Vol. 364, N 5. – P. 422-431.
 38. Nitazoxanide for the treatment of Clostridium difficile colitis / D. M. Musher [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2006 Aug. – Vol. 43, N 4. – P. 421-427.
 39. Nitazoxanide versus vancomycin in Clostridium difficile infection: a randomized, double-blind study / D. M. Musher [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2009 Feb. – Vol. 48, N 4. – P. 41-46.
 40. Interruption of recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin / S. Johnson [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2007 Mar. – Vol. 44, N 6. – P. 846-848.
 41. Rifaximin redux: treatment of recurrent Clostridium difficile infections with rifaximin immediately post-vancomycin treatment / S. Johnson [et al.] // *Anaerobe*. – 2009 Dec. – Vol. 15, N 6. – P. 290-291.
 42. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the ability of rifaximin to prevent recurrent diarrhoea in patients with Clostridium difficile infection / K. W. Garey [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2011 Dec. – Vol. 66, N 12. – P. 2850-2855.
 43. Randomized controlled trial of colestipol in

- antibiotic-associated colitis / G. A. Mogg [et al.] // Br. J. Surg. – 1982 Mar. – Vol. 69, N 3. – P. 137-139.
44. GT160-246, a toxin binding polymer for treatment of Clostridium difficile colitis / C. B. Kurtz [et al.] // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2001 Aug. – Vol. 45, N 8. – P. 2340-2347.
45. Taylor, N. S. Binding of Clostridium difficile cytotoxin and vancomycin by anion-exchange resins / N. S. Taylor, J. G. Bartlett // J. Infect. Dis. – 1980 Jan. – Vol. 141, N 1. – P. 92-97.
46. Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile toxins / I. Lowy [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2010 Jan. – Vol. 362, N 3. – P. 197-205.
47. Ho, N. Lacking the incentive to cure? Recurring Clostridium difficile diarrhea and our reluctance to use fecal transplantation / N. Ho, V. Prasad // J. Clin. Gastroenterol. – 2011 Apr. – Vol. 45, N 4. – P. 379-380.
48. Silverman, M. S. Success of self-administered home fecal transplantation for chronic Clostridium difficile infection / M. S. Silverman, I. Davis, D. R. Pillai // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2010 May. – Vol. 8, N 5. – P. 471-473.

*Поступила 13.05.2014 г.
Принята в печать 05.08.2014 г.*

Сведения об авторах:

Немцов Л.М. – д.м.н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: 210037, Республика Беларусь, г. Витебск, пр-т Черняховского, 20-4-51. Тел. моб.: +375 (29) 517-82-08, e-mail: lineae@tut.by – Немцов Леонид Михайлович.



Этот проект частично финансируется Европейским Союзом
This project is part-financed by the European Union

РАК КОЖИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

ШЛЯХТУНОВ Е.А.*, ГИДРАНОВИЧ А.В.*, ЛУД Н.Г.*, ЛУД Л.Н.*, КОЖАР В.Л.*, ПРОКОШИН А.В.**

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

**УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер», Республика Беларусь

Резюме.

В статье представлен обзор литературы современного состояния проблемы по вопросам эпидемиологии, клиники, диагностики и лечения плоскоклеточного и базальноклеточного рака кожи. Рак кожи занимает одно из лидирующих мест в структуре онкологических заболеваний мужского и женского населения в Республике Беларусь, Российской Федерации, а также в странах Западной Европы. Определены основные факторы риска развития рака кожи: воздействие ультрафиолетового света, пол, возраст, предраковые состояния и заболевания кожи, мутации гена P53, воздействие вируса папилломы человека, сигнальный путь Hedgehog, экспрессия микро-РНК и др. Охарактеризовано гистологическое строение ороговевающего и неороговевающего плоскоклеточного рака, базальноклеточного рака кожи. Рассмотрены особенности течения различных клинических форм данной патологии. Основными методами диагностики на современном этапе являются тщательный осмотр кожных покровов, дерматоскопия, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, ультразвуковое исследование, морфологическая диагностика. Основным методом лечения остается хирургический; кроме того, применяются такие методы как близкофокусное рентгеновское излучение, лазерная и криодеструкция. Современным и высокоэффективным методом является фотодинамическая терапия. Сохраняет свое значение системная химиотерапия, а также новое направление – применение ингибиторов Hedgehogсигналинга.

Ключевые слова: рак кожи, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение.

Abstract.

The article presents the review of literature on the current state of the problem concerning the epidemiology, clinical picture, diagnosis and treatment of squamous cell and basal cell skin cancer. Skin cancer occupies one of the leading places in the structure of oncological diseases of male and female population in the Republic of Belarus, the Russian Federation, as well as in Western Europe. The main risk factors for the development of skin cancer have been determined, such as exposure to ultraviolet light, gender, age, precancerous conditions and skin diseases, P53 gene mutations, the impact of human papillomavirus, signalling pathway Hedgehog, the expression of miRNAs, etc. Histological structure of keratinizing and nonkeratinizing types of squamous cell carcinoma, basal cell skin cancer has been characterized. The features of the clinical course of different clinical forms of the disease have been considered. The main methods of diagnosis at the present stage are thorough examination of the skin, dermatoscopy, confocal laser scanning microscopy, ultrasound, morphological diagnosis. The main method of treatment as before remains surgical; besides such techniques as X-rays, laser and cryotherapy are applied. Modern and highly effective method currently used is photodynamic therapy. Systemic chemotherapy retains its value as well as a new direction – the use of Hedgehog signalling inhibitors.

Key words: skin cancer, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment.

Особую тревогу онкологов вызывает ежегодный и неуклонный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи, прежде всего плоскоклеточным и базальноклеточным раком [1, 2, 3]. Хотя новообразования кожи относятся к опухолям визуальной локализации, их диагностика сложна как для начинающих онкологов, так и для врачей других специальностей, в том числе и дерматологов. Это обусловлено многообразием доброкачественных опухолей, преинвазивных и злокачественных новообразований кожи.

Эпидемиология

В настоящее время рост заболеваемости раком кожи отмечается во всем мире. По данным Schart F.M., Gabbe C., заболеваемость раком кожи в Германии среди мужчин уступает только раку легких, а среди женщин – раку молочной железы и составляет соответственно 93,4 и 55,8 на 100 000 населения [4]. В России злокачественные опухоли кожи в 2007 г. (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2009) занимали 3-е место (уступая раку легкого и раку желудка), при этом частота рака кожи у мужчин составляла 9,8%. У женщин рак кожи встречался в 13,6%, занимая 2-е место после рака молочной железы. Плоскоклеточный рак кожи на 100 000 населения встречается среди мужчин у 26, а среди женщин – у 21 человека.

Заболеваемость базальноклеточным раком в Канаде в 2001 году составила 87 на 100 000 у мужчин и 68 на 100 000 у женщин, а в Германии в 2007 г. этот показатель составил 91,2 и 96,6 соответственно [5, 6]. В Испании и Новой Зеландии данный показатель у лиц обоих полов достигает 195,5 и 299 на 100 000 соответственно [7, 8]. Показатель заболеваемости (не стандартизованный) всеми немеланомными эпителиальными опухолями кожи, зарегистрированными лечебными учреждениями Российской Федерации в 2009 году, составил 42,4 на 100 000 для обоих полов и занял первое место в структуре онкологической заболеваемости. С 2004 по 2009 гг. отмечается прирост заболеваемости на 6% у мужчин и на 5,7% у женщин [9].

В последние десять лет в Беларуси наблюдается постоянный выраженный рост числа ежегодно выявляемых случаев рака кожи. Если в 2001 г. наблюдалось 3994 случая рака этой этиологии, то в 2010 г. уже 7247, то есть количество заболевших увеличилось в 1,8 раза. В 2010 г. среди заболевших было 2859

мужчин и 4388 женщин. Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком кожи для всего населения республики составлял 75,0, для мужчин – 63,4, для женщин – 85,1. Стандартизованные показатели заболеваемости – 41,1; 45,9 и 39,8 соответственно [10].

Вопросы канцерогенеза (этиология и патогенез)

Экспериментальные, эпидемиологические и демографические исследования свидетельствуют о важном этиопатогенетическом значении в развитии рака кожи совокупности различных факторов как внешней, так и внутренней среды [11-17].

Ультрафиолетовое воздействие (УФВ). Мутагенное и канцерогенное влияние солнечной энергии опосредуется, главным образом, через воздействие УФВ на ДНК клетки. В условиях уменьшения толщины озонового слоя атмосферы УФВ оказывает на кожу прямое канцерогенное воздействие, а также является фактором промоции онкогенов. Во многом изменения кожи под действием ультрафиолетового излучения зависят от ее фототипа [18]. Согласно Фицпатрику различают 6 фототипов кожи:

- тип 1 – белая кожа, веснушки, рыжие волосы, голубые глаза;
- тип 2 – не склонная к загару кожа без веснушек;
- тип 3 – склонная к загару кожа, темные волосы, карие глаза;
- тип 4 – смуглая кожа (средиземноморский или латиноамериканский тип);
- тип 5 – очень смуглая кожа (например, у жителей Юго-Восточной Азии);
- тип 6 – черная кожа (у жителей Центральной Африки).

Наиболее угрожаемые по возникновению злокачественных новообразований кожи люди с 1 и 2 фототипом, с трудом загорающие и легко получающие солнечные ожоги. В регионах с высокой инсоляцией раку кожи обычно предшествует солнечный кератоз.

Возраст. Важным фактором возникновения рака кожи является возраст. У детей данная патология встречается редко, у взрослых заболеваемость резко возрастает после 65 лет.

Пол. Мужчины заболевают чаще, чем женщины.

Воздействие на кожу канцерогенных веществ, таких как каменноугольная смола, пек, мышьяк, сажа, парафин, неочищенный керосин, креозот, минеральные масла, вызывают воспаление, гиперплазию и атрофию клеток на контактных участках кожи. На таком фоне появляются очаговые пролифераты, переходящие в злокачественную опухоль.

Предраковые состояния и заболевания. Плоскоклеточный рак может развиваться на клинически неизменной коже, но чаще возникает на фоне разнообразных патологических состояний: очагово-рубцовых атрофий, на рубцах после ожогов, травм и лучевых повреждений, веснушек, эластоза, телеангиэктазий, болезни Боуэна, эритроплазии Кейра, туберкулезной волчанки, скрофулодермы, актинических кератозов, пигментной ксеродермы, остроконечных кондилом, профессиональных заболеваний кожи, красного плоского лишая, гидраденита, крауроза, кератоакантомы, идиопатической атрофии кожи, красной волчанки, хронических язв голени, псориаза и др.

Ген TP53. У пациентов, страдающих плоскоклеточным раком, наблюдаются мутации гена TP53, который является одним из ключевых генов-супрессоров опухолевого роста.

Вирусы. Плоскоклеточный рак кожи ассоциирован с HPV-инфекцией кератиноцитов. Вирус папилломы человека типов 16, 18, 31, 33, 35 и 45 вызывает плоскоклеточный рак вульвы, полового члена, анального канала и ногтевых валиков.

Сигнальный путь Hedgehog (Hh). Серьезным достижением молекулярной биологии стало понимание участия Hedgehog-сигнального пути в канцерогенезе базальноклеточного рака. Повреждения данного сигнального пути выявляются при некоторых врожденных дефектах и разных типах опухолей, в том числе и при раке кожи [19, 20]. Hedgehog-сигналинг контролирует активность генов, участвующих в процессах морфогенеза. Активность Hh-сигналинга у взрослых существенно снижена в сравнении с периодом эмбриогенеза. Мутации, приводящие к патологической активности этого сигнального пути, определяются в 90% случаев базальноклеточного рака и некоторых случаях медуллобластомы, что открывает новые подходы к терапии данных заболева-

ний. Роль патологической активности Hh-сигнального пути в канцерогенезе впервые описана у пациентов с синдромом Gorlin (синдром базальноклеточных неоплазий), редким генетическим заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования [21]. У пациентов обнаружена мутация в гене Ptc1, приводящая к дисфункции рецептора Ptc1 в виде лиганд-независимой активации. Это приводит к стойкому снижению супрессии белка Smo и, следовательно, патологической активации Hh-сигнального пути [22].

Роль экспрессии микро-РНК (miR). Молекулярные основы формирования разных субтипов базальноклеточного рака не изучены. Вероятно, разница в морфологическом строении и биологическом поведении обусловлена генетическими и эпигенетическими механизмами регуляции. С. Heffelfinger et al. продемонстрировали различия в профиле экспрессии miR при узелковой и инфильтративной формах базальноклеточного рака [23]. Более агрессивные инвазивные формы характеризовались уменьшением спектра и уровня экспрессии miR.

Имеются сообщения о развитии плоскоклеточного рака кожи у пациентов с псориазом после Пува-терапии, фотохимиотерапии, у лиц, получавших лучевую терапию, в том числе излучением Букки и электронным излучением. Возникновению злокачественной опухоли способствуют длительные механические раздражения и повреждения кожи, местное лечение лекарственными препаратами, содержащими хлорметин, мышьяк, ртуть. Пациенты с иммуносупрессией подвержены более высокому риску развития плоскоклеточного рака кожи. Кроме того, установлено, что плоскоклеточный рак может развиваться как нежелательное явление в результате терапии метастатической меланомы кожи препаратом Вемуурофениб (Зельбараф).

Морфология

Гистологически различают ороговевающую и неороговевающую формы плоскоклеточного рака кожи.

Ороговевающая форма (высокодифференцированная) плоскоклеточного рака имеет наиболее доброкачественное течение, растет медленно, постепенно распространяясь вглубь

тканей. При данном типе кератинизация хорошо выражена, отмечаются дискератоз и дисконкомплексация отдельных клеток, которые четко видны как «роговые жемчужины».

Неороговевающая форма (недифференцированная). Это более злокачественный по клинической картине рак, с быстрым прорастанием в глубокие слои дермы.

При данном типе рака признаки кератинизации вообще отсутствуют. Резко выражен атипизм клеток. Характерно множество патологических митозов, а пласты эпителиальных клеток в виде гнезд отшнуровываются от эпидермиса.

Базальноклеточный рак характеризуется клетками с большими овоидными ядрами, состоящими преимущественно из матрикса, и малым количеством цитоплазмы. Ядерно-цитоплазматический индекс значительно больше, чем у нормальных клеток. Опухолевые массы окружены периферическим клеточным слоем с расположением ядер в виде частокола. В этом слое располагаются наиболее агрессивные клетки с большим потенциалом злокачественности. Гистотип опухоли ассоциирован с прогнозом и результатами лечения [24].

Особенности клинического течения плоскоклеточного и базальноклеточного рака кожи

Плоскоклеточный рак (синонимы: сквамозноклеточная карцинома, плоскоклеточная эпителиома, эпидермоидный рак, спиноцеллюлярный рак) — злокачественная эпителиальная опухоль кожи и слизистых оболочек, развивающаяся из кератиноцитов. Первые исторические данные о причинах и клинических проявлениях плоскоклеточного рака кожи относятся к 1775 году, когда английский врач Персиваль Потт описал клиническую картину рака мошонки у лондонских трубочистов.

Клинически плоскоклеточный рак кожи, как правило, представляет собой солитарный узел, но могут встречаться и несколько узлов. На основании клинических признаков выделяют эндофитную и экзофитную формы роста опухоли. На начальных этапах развития плоскоклеточный рак может напоминать по внешнему виду базальноклеточный рак (базалиому), но быстрее развивается и увеличи-

вается в размерах. Цвет узловых образований не отличается от обычной кожи, крайне редко может быть темно-красным или коричневым. Пальпаторно узел плотный, покрыт корочками и роговыми пластинами, часто кровоточит. Как правило, кожа вокруг опухоли не изменена.

Язвенно-инфильтративная (эндофитная) форма роста. Этот тип рака развивается преимущественно на фоне кератом. Первичным элементом заболевания является папула, которая в течение нескольких месяцев преобразуется в плотный узел, спаянный с подкожно-жировой клетчаткой. Образовавшийся на коже узел быстро (через 4–6 месяцев) изъязвляется с образованием центральной язвы неправильной формы. Дно язвы шероховатое, плотное, покрыто белесоватой пленкой, края язвы кратерообразно приподняты. Часто изъязвление узла сопровождается зловонным запахом. По мере роста узел начинает кровоточить от малейшего прикосновения. Иногда по периферии могут образовываться дочерние элементы. Эта форма плоскоклеточного рака кожи быстро прогрессирует и распространяется на подлежащие ткани, захватывая мышцы, сосуды, хрящи и кости. Характеризуется частыми рецидивами и метастазами. При глубоком формировании язвы могут присоединяться элементы воспаления, что придает картину вторичной инфекции.

Папиллярная (экзофитная) форма роста. Первичный узелок быстро разрастается, возвышаясь над кожей, образует многочисленные роговые массы и приобретает бугристый вид «цветной капусты» темно-красного или коричневого цвета с большим количеством расширенных мелких кровеносных сосудов и углублением в центральной части. Основание опухоли, как правило, широкое, малоподвижное, так как она одновременно растет в глубину подлежащих тканей. На поздних стадиях развития происходит изъязвление опухоли с переходом в язвенно-инфильтративную форму роста.

Локализация. Опухоль обычно одиночная и локализуется на открытых участках кожи. В 70% случаев поражается лицо (спинка носа, периорбитальные области, уши, виски, кожа лба), что составляет 51% всех опухолей этого типа, располагающихся в области головы (рис. 1). В 5–10% рак развивается на коже

конечностей и туловища. Плоскоклеточный рак также встречается на наружных половых органах, в перианальной области и на тыле кисти. Чаще всего поражается кожа в переходных областях между плоским эпителием и слизистой оболочкой. На ладонях плоскоклеточный рак встречается редко. В межпальцевых складках стоп плоскоклеточный рак кожи может быть в виде трещин, язвенных, язвенно-экзофитных поражений.

Метастазирование. Обычно риск метастазирования возрастает по мере увеличения толщины, диаметра опухоли, уровня инвазии, уменьшения степени дифференцировки клеток. Риск метастазирования также зависит от локализации опухоли. Например, опухоли на открытых участках кожи протекают менее агрессивно, хотя опухоли, располагающиеся на ушных раковинах, в носогубных складках, в периорбитальной и околоушной областях, имеют агрессивное течение. Опухоли, локализующиеся на закрытых участках кожи, наиболее агрессивны. В среднем, частота метастазирования плоскоклеточного рака кожи оценивается в 16%. В 15% случаев метастазирование происходит в висцеральные органы (легкие) и кости, а в 85% – в регионарные лимфоузлы. Иногда отмечается внутрикожная и гематогенная диссеминация раковых клеток.

Базальноклеточный рак кожи относится к числу наиболее распространенных опухолей человека, составляя до 75% всех эпителиальных немеланомных новообразований кожи. Синонимами являются: базалиома, базоцеллюлярный рак Кромпехера, Basalcell epithelioma,

Rodentcarcinoma. По определению Комитета ВОЗ по гистологическому типированию опухолей кожи – это местно-деструктивная, медленно распространяющаяся опухоль, которая редко метастазирует, возникает из эпидермиса или волосяных фолликулов и в которой периферические клетки похожи на клетки базального слоя эпидермиса [25, 26].

Выделяют несколько клинических форм базальноклеточного рака кожи. Нодулярный вариант составляет около 75% всех случаев. Опухоль представляет собой экзофитное округлое образование розового цвета с легко кровоточащей поверхностью, различных размеров (от нескольких миллиметров до 2-3 см). Более 90% нодулярного варианта диагностируется на коже головы и шеи. Характеризуется медленным ростом (рис. 1).

Язвенный вариант можно рассматривать как результат естественной истории развития нодулярного варианта. Процессы апоптоза опухолевых клеток в центральной зоне приводят к разрушению опухолевого очага с формированием язвы с валикообразными краями, покрытой гнойно-некротическими корочками. Размеры язвы могут составлять от нескольких миллиметров до гигантских язвенных дефектов с глубокой инвазией и разрушением окружающих структур, угрожающих жизни пациента.

Поверхностная форма характеризуется появлением розового пятна с приподнятыми краями и блестящей поверхностью. Чаще локализуется на туловище и конечностях (до 60%), нередко отмечаются множественные

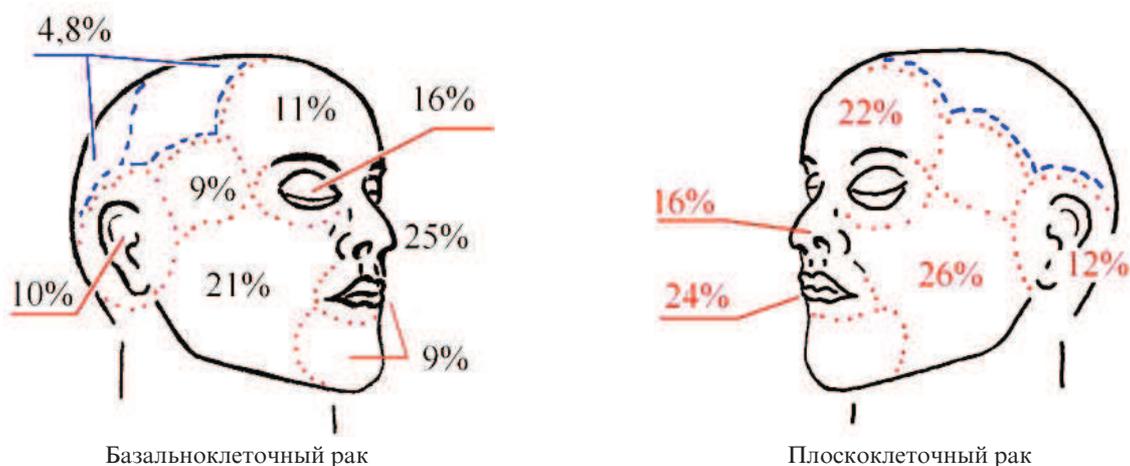


Рисунок 1 – Излюбленная локализация рака кожи – кожа головы.

очаги. Характеризуется наиболее доброкачественным течением: местно-деструктивный рост не характерен, возможно длительное существование (десятилетиями) с незначительным медленным увеличением по площади.

Плоская базалиома (склеродермоподобная) представлена бляшковидным образованием телесного цвета с приподнятыми валикообразными краями и перламутровым блеском. Клинически может напоминать рубец или «заплатку». В 95% случаев локализуется на коже головы и шеи. Характеризуется возможным инфильтративным ростом в жировую клетчатку и мышцы.

Инфильтративная форма связана с прогрессией нодулярного и плоского варианта БКРК и характеризуется выраженным инфильтративным компонентом, более плохим прогнозом и склонностью к возникновению рецидивов после проведенного лечения.

Метатипический вариант характеризуется совмещением признаков базальноклеточного и плоскоклеточного рака. Данный субтип является самым агрессивным, с возможностью роста и распространения, как при плоскоклеточном раке, в том числе с образованием отдаленных метастазов [27].

Фиброэпителиома Pinkus обычно локализуется на коже поясничного отдела и напоминает фиброэпителиальные полипы или себорейный кератоз [28].

Пигментная форма характеризуется повышенным содержанием пигмента меланина в опухоли, что затрудняет дифференциальную диагностику с меланомой кожи.

Диагностика

По мнению Ключаревой С.В. [29] основным методом диагностики доброкачественных новообразований является клинико-анамнестический (82,4%), потенциально злокачественных – цитологический (83,3%), злокачественных – цитологический (90,6%). Для дифференциальной диагностики некоторых опухолей требуется проведение гистологического (8,7%), гистологического и иммуногистохимического (1,0%), цитологического и гистологического (0,8%) исследований.

Осмотр пациентов при первичном обращении к врачу имеет первостепенное значение. Осмотр следует проводить при естественном

или близком к нему по спектральным характеристикам искусственном освещении с использованием, при необходимости, дополнительных источников освещения (ручка-фонарик, увеличительное стекло с подсветкой и т.д.).

Дерматоскопия. При дифференциальной диагностике опухолей кожи важная роль в последнее время отводится методу эпилюминесцентной микроскопии. Он основан на применении дерматоскопа – оптической системы (с 10-30-кратным увеличением) со встроенной подсветкой – и использовании иммерсионного масла, что позволяет проводить осмотр всех слоев эпидермиса и дермы и распознать *in vivo* мельчайшие структуры эпидермиса и сосочкового слоя дермы, которые неразличимы невооруженным глазом. Хотя существующие дерматоскопические признаки малигнизации пигментных образований не лишены моментов субъективной оценки, внедрение цифровых компьютерных технологий, сравнения полученных изображений с гистологически доказанными случаями архивной базы данных позволяют существенно повысить точность диагностики (до 90%).

Ультразвуковое диагностическое сканирование. В последнее время благодаря созданию приборов с частотой датчиков 20–100 МГц (цифровая ультразвуковая визуализация высокого разрешения) появилась возможность с высокой точностью измерений изучать все слои кожи в различные интервалы времени, документируя все особенности без повреждения тканей [30].

Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия является прижизненным (*in vivo*) неинвазивным методом диагностики, позволяющим получить изображения слоев эпидермиса и поверхностной части дермы, с разрешением, приближенным к обычной световой микроскопии. У метода имеются два неоспоримых преимущества – возможность получения прижизненного изображения на клеточном уровне и демонстрация изображения в 4-х измерениях – высота, ширина, глубина, время.

Морфологическое исследование. Морфологическая диагностика новообразований кожи в настоящее время является «золотым стандартом» верификации новообразований кожи, поскольку большинство из последних имеет специфическую гистологическую картину. Существует несколько методических

приемов получения материала для последующего цитоморфологического исследования. Это мазок-отпечаток или соскоб с поверхности опухоли, а при отсутствии изъязвления или дефектов поверхностных слоев новообразования – осуществление деликатной методически правильной тонкоигольной биопсии опухоли. При отсутствии четкого и внятного цитологического заключения целесообразно повторение диагностической процедуры [14]. Однако общеизвестно, что результаты гистологического исследования при диагностике опухоли кожи более информативны, чем данные цитологического исследования [30]. Широкое распространение получают методы иммуноморфологического анализа биопсийного материала, а также определение экспрессии маркера терминальной дифференцировки кератиноцитов [30]. Маркерами метастатического потенциала плоскоклеточного рака кожи являются селектин-лиганды и матриксные металлопротеиназы, уровень которых повышается при опухолях с большей вероятностью метастазов.

Кроме того, существует много различных диагностических тестовых систем, таких как «Имидж-анализ», основанный на регистрации с помощью видеокамеры клинических симптомов определенного кожного образования с последующей компьютерной обработкой этой информации с использованием базы данных, содержащейся в программе. Тестовая система BLINCK, предложенная австралийскими врачами P. Bourne, C. Rosendahl, J. Keir, A. Cameron [16]. Аббревиатура BLINCK составлена из шести вопросов, на которые необходимо ответить при оценке поражения кожи. Ответы на эти вопросы включают в себя как клинические, так и дермотоскопические особенности случая; суммируя данные, определяется необходимость той или иной диагностической и лечебной процедуры.

Лечение

Хирургический метод лечения рака кожи применяется при небольших размерах опухоли и основан на иссечении ее в пределах здоровой кожи, отступив на 1-2 см от края новообразования с последующей пластикой или без нее. К хирургическим методам лечения относятся также электрокоагуляция и кюретаж, которые

применяют при небольшом диаметре опухоли (до 1 см) и незначительной инвазии [10].

Близкофокусное рентгеновское излучение. Плоскоклеточный рак кожи небольшого размера может быть успешно излечен с помощью близкофокусного рентгеновского излучения, хотя, в целом, лучевая терапия редко используется для лечения первичного плоскоклеточного рака кожи. Плоскоклеточный рак кожи относится к категории опухолей с относительно высокой чувствительностью к лучевому лечению [4].

Лазерная деструкция. Лазерная деструкция является более эффективным и щадящим методом лечения новообразований кожи, чем электро-, радио- и криодеструкция.

Криодеструкция рака кожи проводится только при небольших поверхностных и высокодифференцированных опухолях, располагающихся на туловище.

Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей реализуется посредством облучения опухолевой ткани, предварительно sensibilizированной специально подобранным красителем – фотосенсибилизатором, который введен в организм. В основе физического механизма повреждения раковых клеток лежит фотодинамический эффект. При этом молекулы кислорода, растворенные в тканях, поглотив фотон лазерного света, переходят на один из электронных (синглетных) термов. В результате молекула кислорода переводится в самое нижнее электронно-возбужденное состояние, называемое синглетным кислородом, который весьма токсичен: он относится к активным формам кислорода и инициирует цитотоксический эффект.

Системная химиотерапия. Для лечения распространенных форм рака кожи могут быть использованы платиносодержащие режимы химиотерапии, эффективность которых достигает 70%.

Ингибиторы Hedgehogсигналинга. С мутациями генов Hedgehogсигналинга (прежде всего Ptch1 и SMO) ассоциировано большинство случаев базальноклеточного рака [22]. 29 сентября 2006 года компания Genentech подала заявку на исследование нового лекарственного препарата GDC-0449 (Vismodegib), который относится к классу малых молекул и ингибирует SMO, подавляя лиганд-зависимую и лиганд-независимую гиперактивность сигнального пути Hedgehog.

Прогноз

У пациентов, страдающих плоскоклеточным раком кожи размером менее 2 см, 5-летняя выживаемость составляет около 90%, при больших размерах и прорастании опухоли в подлежащие ткани — менее 50%. Опасно для жизни расположение как плоскоклеточной, так и базальноклеточной опухоли, в окружности наружного слухового прохода, периорбитальной области, а также в носогубных складках и заушной области. В этих случаях рак может прорасти в мышцы, кости, осложняться кровотечением из разрушенных крупных сосудов и инфекционными осложнениями. При распространенных карциномах возможны рецидивы [10].

Профилактика

Профилактика опухолей кожи является важной задачей современного индустриального общества. К мерам профилактики следует отнести прежде всего снижение воздействия УФ-света на кожу человека главным образом в детском возрасте, избегать воздействия интенсивного УФ-света солярия. Применять меры защиты кожных покровов при контакте с канцерогенными веществами, а также своевременно диагностировать и лечить предопухолевые состояния и заболевания кожи.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2009 году: (заболеваемость и смертность) / под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – Москва, 2011. – 260 с.
2. Меллетт, Д. Р. Хирургия по Мохсу / Д. Р. Меллетт // Секреты дерматологии / Д. Е. Фитцпатрик, Д. Л. Элинг. – Москва : Бином, 1999. – С. 397–400.
3. Rager, E. L. Cutaneous melanoma: update on prevention, screening, diagnosis, and treatment / E. L. Rager, E. P. Bridgeford, D. W. Ollila // Amer. Family. Physycian. – 2005 Jul. – Vol. 72, N 2. – P. 269–276.
4. Schart, F. M. Disappearance of the ozone layer and skin cancer: attempt at risk assessment / F. M. Schaart, C. Garbe, C. E. Orfanos // Hautarzt. – 1993 Feb. – Vol. 44, N 2. – P. 63–68.
5. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978–2007: Rapid incidence increase among young Danish women / F. Birch-Johansen [et al.] // J. Cancer. – 2010 Nov. – Vol. 127, N 9. – P. 2190–2198.
6. Developmental defects in Gorlin syndrome related to a putative tumor suppressor gene on chromosome 9 / M. R. Gailani [et al.] // Cell. – 1992 Apr. – Vol. 69, N 1. – P. 111–117.
7. Population-based incidence of basal cell carcinoma in a Spanish Mediterranean area / I. Bielsa [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2009 Dec. – Vol. 161, N 6. – P. 1341–1346.
8. Brougham, N. Changing incidence of non-melanoma skin cancer in New Zealand / N. D. Brougham, E. R. Dennett, S. T. Tan // ANZ J. Surg. – 2011 Sep. – Vol. 81, N 9. – P. 633–636.
9. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. / под ред. М. И. Давыдова, Е. М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22, № 3. – Прил. 1.
10. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований : сб. науч. статей / под ред. О. Г. Суконко, С. А. Красного. – Минск : Профессиональные издания, 2012. – Вып. 32. – С. 210–211.
11. Акимов, В. Г. Фотодерматозы // Кожные и венерические болезни : рук. для врачей. В 4 т. Т. 2 / под ред. Ю. К. Скрипкина. – М. : Медицина, 1995. – С. 341–365.
12. Белова, Н. И. Опыт работы кабинета дерматоонкологии / Н. И. Белова, А. Г. Туманян // Альманах клинической медицины. – 2006. – № 9. – С. 23–25.
13. Дмитриев, Г. А. Папилломавирусная инфекция / Г. А. Дмитриев, О. А. Биткина. – М. : Медицинская книга, 2006. – 80 с. : ил.
14. Пучков, Ю. Г. Цитоморфологическая диагностика / Ю. Г. Пучков, В. И. Новик, В. А. Липова // Общая онкология : рук. для врачей / под ред. акад. АМН СССР Н. П. Напалкова. – Л. : Медицина, 1989. – С. 410–417.
15. Рид, Б. Р. Бородавки (инфекции, вызванные вирусами папилломы человека) / Б. Р. Рид // Секреты дерматологии / Д. Е. Фитцпатрик, Д. Л. Элинг. – Москва : Бином, 1999. – С. 200–207.
16. BLINCK—A diagnostic algorithm for skin cancer diagnosis combining clinical features with dermatoscopy findings / P. Bourne [et al.] // Dermatol. Pract. Concept. – 2012 Apr. – Vol. 2, N 2. – P. 12.
17. Olsen, K. D. Skin cancer of the head and neck. How to recognise and treat it / K. D. Olsen // Postgrad. Med. – 1984 Jan. – Vol. 75, N 1. – P. 241–246.
18. Vitaliano, P. P. The relative importance of risk factors in nonmelanoma carcinoma / P. P. Vitaliano, F. Urbach // Arch. Dermatol. – 1980

- Apr. – Vol. 116, N 4. – P. 454–456.
19. Correlation of Global MicroRNA Expression With Basal Cell Carcinoma Subtype / C. Heffelfinger [et al.] // *G3* (Bethesda). – 2012 Feb. – Vol. 2, N 2. – P. 279–286.
 20. Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma / S. W. Menzies [et al.] // *Archives of Dermatology*. – 2000 Aug. – Vol. 136, N 8. – P. 1012–1016.
 21. External beam radiotherapy for basal cell carcinoma. Local control and cosmetic outcome / M. H. Seegenschmiedt [et al.] // *Strahlentherapie und Onkologie*. 2001 May. – Vol. 177, N 5. – P. 240–246.
 22. Epstein, E. H. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog / E. H. Epstein // *Nat. Rev. Cancer*. – 2008 Oct. – Vol. 8, N 10. – P. 743–754.
 23. Incidence of nonmelanoma skin cancer in New Brunswick, Canada, 1992 to 2001 / R. C. Hayes [et al.] // *J. Cutan. Med. Surg.* – 2007 Mar-Apr. – Vol. 11, N 2. – P. 45–52.
 24. Radiotherapy for cutaneous squamous and basal cell carcinomas of the head and neck / W. M. Mendenhall [et al.] // *Laryngoscope*. – 2009 Oct. – Vol. 119, N 10. – P. 1994–1999.
 25. Incidence, mortality and prevalence Worldwide in 2008. Global cancer statistic. IARC. Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>.
 26. Basal cell carcinoma with a skip lesion on the nose after repeated cryotherapy / N. Nakai [et al.] // *J. of Dermatology*. – 2010 Apr. – Vol. 37, N 4. – P. 390–392.
 27. Jacobs, G. H. Prediction of aggressive behavior in basal cell carcinoma / G. H. Jacobs, J. J. Rippey, M. Altini // *Cancer*. – 1982 Feb. – Vol. 49, N 3. – P. 533–537.
 28. Kokoszka, A. Evidence-based review of the use of cryosurgery in treatment of basal cell carcinoma / A. Kokoszka, N. Scheinfeld // *Dermatologic Surgery*. – 2003 Jun. – Vol. 29, N 6. – P. 566–571.
 29. Ламоткин, И. А. Опухоли и опухолеподобные поражения кожи : атлас / И. А. Ламоткин. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. – 166 с.
 30. Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости новообразованиями кожи в РФ в 2000–2006 гг. / Е. В. Огрызко [и др.] // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2008. – № 6. – С. 4–8.

Поступила 14.05.2014 г.

Принята в печать 05.08.2014 г.

Сведения об авторах:

Шляхтунов Е.А. – к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами лучевой диагностики, лучевой терапии, ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Гидранович А.В. – к.м.н., старший преподаватель кафедры онкологии с курсами лучевой диагностики, лучевой терапии, ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Луд Н.Г. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсами лучевой диагностики, лучевой терапии, ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Луд Л.Н. – к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами лучевой диагностики, лучевой терапии, ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Кожар В.Л. – к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами лучевой диагностики, лучевой терапии, ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Прокошин А.В. – врач-интерн УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра онкологии с курсами лучевой диагностики, лучевой терапии, ФПК и ПК. E-mail: Evgenij-shlyakhtunov@yandex.ru – Шляхтунов Евгений Александрович.

© БАЙТУС Н.А., 2014

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ГИДРОКСИАПАТИТА В СТОМАТОЛОГИИ

БАЙТУС Н.А.

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Республика Беларусь

Резюме.

Сочетанные воспалительные заболевания апикального и маргинального периодонта (эндопериодонтит) являются одной из наиболее актуальных проблем в стоматологии, а также представляют серьезную медико-социальную проблему. Распространенность этой патологии остается на высоком уровне и не имеет тенденции к снижению. На фоне высокой (94,5%) частоты встречаемости болезней периодонта у пациентов по обращаемости в возрасте от 18 до 89 лет распространенность деструктивных форм апикального периодонтита регистрируется более, чем у половины обследованных.

Статья посвящена использованию синтетических остеопластических препаратов в клинической стоматологии. Дана характеристика состава, свойств и механизма действия остеопластических материалов. Перечислены их основные и дополнительные компоненты. Рассмотрены и описаны такие понятия, как биологическая активность, остеоиндукция, остеокондукция. Перечислены свойства, которые должны иметь остеопластические материалы, предназначенные для введения в костный дефект. Систематизирована информация о наличии на медицинском рынке Республики Беларусь синтетических остеопластических препаратов на основе гидроксиапатита, их составе и возможности клинического применения в терапевтической стоматологии. Освещены возможности и перспективы использования конкретных остеоиндуктивных и остеокондуктивных материалов при заболеваниях апикального и маргинального периодонта, а также при их сочетанной патологии.

Ключевые слова: остеопластический материал, гидроксиапатит, эндопериодонтит, остеогенез, остеоиндукция, остеокондукция.

Abstract.

Concomitant inflammatory diseases of the apical and marginal periodontium (endoperiodontitis) are one of the most pressing problems in dentistry as well as a serious medicosocial problem. The prevalence of this pathology remains at a high level and has no tendency to decrease. Against the background of high (94,5%) incidence of periodontal diseases in appealing for help patients at the age from 18 to 89 years the prevalence of destructive forms of apical periodontitis is registered in more than half of the examined persons.

The article deals with the use of synthetic osteoplastic preparations in clinical dentistry. The characteristic of the structure, properties and mechanism of action of osteoplastic materials has been given. Their basic and supplementary components have been specified. Such concepts as biological activity, osteoinduction, osteoconduction have been considered and described. The properties that osteoplastic materials intended for insertion into the bone defect should possess have been listed. The information about the presence on the medical market of the Republic of Belarus of synthetic osteoplastic preparations based on hydroxyapatite, their structure and potential clinical application in dentistry has been systematized. The possibilities and perspectives of using specific osteoinductive and osteoconductive materials for the treatment of diseases of apical and marginal periodontium as well as of their concomitant pathology have been elucidated.

Key words: osteoplastic material, hydroxyapatite, endoperiodontitis, osteogenesis, osteoinduction, osteoconduction.

Сочетанные воспалительные заболевания апикального и маргинального периодонта (эндопериодонтит) являются одной из наиболее актуальных проблем в стоматологии, а

также представляют серьезную медико-социальную проблему [1]. Распространенность этой патологии остается на высоком уровне и не имеет тенденции к снижению. По результатам

собственных исследований установлено, что на фоне высокой (94,5%) частоты встречаемости болезней пародонта у пациентов по обращаемости в возрасте от 18 до 89 лет распространенность деструктивных форм апикального пародонтита регистрируется более, чем у половины обследованных [2]. Кроме того, эти поражения представляют собой достаточно агрессивные стоматогенные очаги инфекции, инициирующие очаговообусловленные соматические заболевания [3-6]. В повседневной практике при наличии эндопародонтита в 95% врачи направляют пациентов на удаление зубов [7]. Проблема выбора метода лечения данной патологии является трудноразрешимой в клинической стоматологии, так как данная категория пациентов наиболее сложно поддается консервативной терапии. В тоже время опыт лечения пациентов с сочетанной патологией апикального и маргинального пародонта незначителен и, как правило, направлен только на устранение патогенной микрофлоры из очага воспаления, не уделяя должного внимания регенерации утраченной костной ткани. Длительные клинические наблюдения за пациентами с эндопародонтитами свидетельствуют о необходимости применения остеорегенерирующих препаратов при проведении комплексной терапии.

Целью исследования является систематизация информации о наличии на медицинском рынке Республики Беларусь синтетических остеопластических препаратов на основе гидроксиапатита, их составе и возможности клинического применения в терапевтической стоматологии.

Методы

Проанализировав более 50 отечественных и зарубежных литературных источников, установлено, что основным компонентом остеопластических материалов (ОПМ), используемых в терапевтической стоматологии, является синтетический ортофосфат кальция – гидроксиапатит (ГА). В качестве дополнительных ингредиентов производители в состав препаратов вводят трикальцийфосфат (ТКФ), коллаген, факторы роста, и др.

Биологические свойства гидроксиапатита

Синтетические остеопластические препараты, применяемые в стоматологии, отно-

сятся к группе биологически активных средств, способных включаться в метаболические процессы костной ткани.

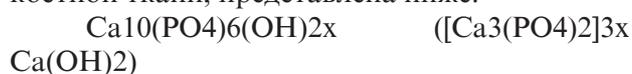
Биологическая активность - это способность синтетического материала активно взаимодействовать и образовывать с окружающими тканями непосредственную связь, проявляя остеокондуктивность и (или) остеоиндуктивность.

Остеокондуктивность - это способность материала к адгезии и связыванию остеогенных клеток, поддержанию процессов их пролиферации и дифференцировки. Происходит образование непосредственной связи с костной тканью и постепенное ее замещение новообразующейся.

Остеоиндуктивность - это способность материала индуцировать дифференцировку клеток в остеобразующие (хондроциты, остеообласты) из окружающих не костных тканей на его поверхности [8]. Возможно сочетание в одном препарате остеокондуктивных и остеоиндуктивных свойств.

Кроме того, остеопластические материалы, предназначенные для введения в костный дефект, должны обладать такими свойствами как: 1) биосовместимость - хорошая переносимость тканями и отсутствие реакций отторжения и воспаления; 2) биодеградация - после выполнения своей функции они должны быть полностью удалены посредством клеточной резорбции; 3) пористость - обеспечивающая проникновение клеток и сигнальных молекул, прорастание кости; 4) возможность стерилизации без изменения качеств; 5) доступность и низкая цена [9].

ГА относится к биологически активным материалам (БАМ), с поверхностно-активными свойствами, высокой биосовместимостью и сходной с костью кристаллической структурой. Являясь основой неорганического матрикса твердых тканей человека, ГА содержит химические элементы в таких же ионных формах, в которых они находятся в живых организмах, не вызывая реакции отторжения. Химическая формула ГА, входящего в состав костной ткани, представлена ниже:



Соотношение Ca/P в минеральной фазе костной ткани колеблется от 1,37 до 1,67 [10-12]. Индуцирующее действие ГА может быть

связано и с тем, что его частицы, обладающие высокой сорбционной активностью, притягивают морфогенетический белок костного матрикса [13]. Далее ГА постепенно растворяется в межклеточной жидкости до пластинчатого материала, который затем поглощается клетками костной ткани [14]. Материал регулирует обмен кальция и фосфора, усиливает пролиферативную активность остеобластов, стимулирует процессы репаративного остеогенеза в месте введения, снижает проницаемость клеточных мембран и сосудистой стенки, а также предотвращает развитие воспалительных реакций.

Вместе с тем рядом исследователей показано, что реакционная активность синтетического ГА в значительной мере зависит от величины удельной поверхности его частиц, что делает более перспективным применение мелкодисперсных форм синтетического ГА с увеличенной суммарной площадью поверхности его частиц [15]. Нанокристаллический ГА (наноГА) обладает повышенной способностью адсорбировать белки, необходимые для жизнедеятельности клеток, а также избирательностью по отношению к функциям клеток, образующих костную и фиброзную ткани, задерживает развитие воспалительной реакции в костной ране и имеет клеточную природу биодеградации. Ионы кальция, высвобождаясь из кристаллов ГА, являются пластическим материалом для костных клеток, однако их основная роль заключается в запуске механизмов репаративного остеогенеза и регулировании начала транскрипции матричной-РНК и синтеза белка [16]. Также ионы кальция участвуют в передаче нервных импульсов, в свертывании крови и других физиологических процессах. Основная часть синтетического ГА рассасывается в течение 6-10 месяцев, причем в губчатом слое резорбция происходит быстрее, чем в кортикальном.

Многие авторы признают необходимость применения препаратов на основе гидроксида кальция (ГК) при лечении деструктивных форм хронического апикального периодонтита. Однако, как показывает анализ литературы, использование ГК в терапии данной патологии имеет ряд недостатков и не так эффективно, как использование аналогичных препаратов на основе синтетического ГА [17].

Комбинация остеопластических материалов на основе гидроксиапатита

Наряду с чистым ГА существуют его комбинации. После введения в костный дефект остеопластические материалы способны репаративной регенерации окружающей ткани, собственно говоря, организуют ее, полностью деградируя, выполняя роль каркаса. За эти свойства подобные материалы и методы их применения были названы скаффолд-материалами.

Современная скаффолд-система, как правило, состоит из двух компонентов:

1. Минеральное вещество (гидроксиапатит, трикальцийфосфат и др.), выполняет функции источника минералов для новообразующейся ткани и служит для нее опорой, фиксирует циркулирующие в крови биологически активные вещества.

2. Биогенные компоненты (коллаген, хитозан, альгинат, хондроитинсульфат и др.) или синтетические полимеры (полилактат и др.), формируют трехмерную матрицу, на которой адгезируются полипотентные клетки [18].

Коллаген является вторым по величине процентного содержания компонентом костной ткани. Структурные особенности и свойства коллагена, который выполняет в организме механическую, питательную, защитную и репаративную функции, позволяют с успехом использовать его во всех областях медицины. Коллаген не токсичен, не канцерогенен, практически не антигенен, обладает хорошим регенерирующим действием, высокой биосовместимостью, способностью к структурообразованию, комплексообразованию с биологически активными и лекарственными веществами, биодеградации, а также рядом других полезных свойств [10].

Хитозан обладает антибактериальными, противогрибковыми и антивирусными и мукоадгезивными свойствами, способен поглощать биологические жидкости и помогать регенерации тканей, не вызывая аллергических реакций [19, 20].

Альгинаты оказывают заметное иммуномоделирующее действие за счет восстановления баланса иммунных реакций. В стоматологии используют альгинат кальция, который, кроме выше перечисленных свойств альгинатов, способен восстанавливать подвижность мобильных клеток (фагоцитов, лимфоцитов,

нейтрофилов); повышает содержание сывороточных иммуноглобулинов; покрывает повышенные потребности организма в солях кальция.

Сульфатированные ликоаминогликаны (сГАГ) – в физиологических состояниях представлены в виде комплексов с белками – протеогликаны, которые в костной ткани «захватывают пространство» для последующего ее восстановления. Костный матрикс зрелой кости содержит коллагены, неколлагеновые белки, гликопротеиды и протеогликаны, в состав последних и входят сГАГ [21].

Введение антибиотиков и глюкокортикоидов в остеокондуктивные биоактивные материалы расширяет область их применения.

Остеопластические препараты на основе гидроксиапатита

Помимо широкого использования ГА в челюстно-лицевой хирургии и травматологии в последние годы наметилась тенденция применения материалов на основе ГА в терапевтической стоматологии (эндодонтии, периодонтологии).

Так, среди синтетических остеопластических биоактивных материалов, обладающих остеокондуктивными свойствами, широкое распространение получили препараты на основе гидроксиапатита: «Гель Гидроксиапатит» «БелМедПрепараты» - Республика Беларусь, а также «КоллапАн», «ТрАпекс – Гель», «Индост» производства НПО «Полистом» - РФи др.

«Гель Гидроксиапатит» («БелМедПрепараты» - РБ) – это биоактивный нанокристаллический ГА на водной основе. Размеры его частиц варьируют от 16 до 30 нм и имеют сферическую форму. Содержание трикальцийфосфата в препарате около 18%. Материал относится к фармакотерапевтической группе - препараты кальция и предназначен для использования в хирургической стоматологии с целью введения в дефект костной ткани [22]. Возможно применение геля в клинике терапевтической стоматологии при лечении деструктивных форм периодонтитов [23].

НПО «Полистом» (РФ) предлагает остеопластический материал «Гидроксиапол» на основе гидроксиапатита и трикальцийфосфата. Препарат выпускается в виде порошка и гранул с размером частиц ГА от 0,005 до 40-60

мкм. «Гидроксиапол» показан для использования в эндодонтии и хирургической стоматологии.

Также НПО «Полистом» (РФ) производит композитные остеопластические материалы, состоящие из ГА и коллагена I типа препарат «КоллапАн». Материал представляет однородную композицию наночастиц ГА размером 20 нм коллагена I типа с антимикробными средствами (линкомицином, метронидазолом и т.д.). «КоллапАн» выпускается в виде гранул, пластин, геля на водной основе и рекомендован для использования в хирургической стоматологии, может применяться в терапевтической стоматологии для лечения деструктивных форм периодонтитов [6].

Этим же производителем предложен «ТрАпекс – Гель», состоящий из наночастиц гидроксиапатита (размер частиц от 11 до 37 нм), трикальцийфосфата, оксида цинка с комбинацией антимикробных и противовоспалительных составляющих (метронидозола, линкомицина, дексаметазона). Форма выпуска – стерильная паста в шприце с иглой 2×1,0 мл (2×1,5 мл). Материал предназначен для временного пломбирования корневых каналов при лечении деструктивных форм хронического апикального периодонтита и зубов с несформировавшимися корнями [24].

Серия остеопластических материалов под общим названием «Индост», («Полистом», РФ) представляют собой варианты композиций гетерофазного фосфата кальция и коллагена I типа, модифицированных включением в их состав комплекса факторов роста. Препараты выпускаются с размером частиц 100 мкм и соотношением гидроксиапатит-трикальцийфосфат как 7 к 3 или 5 к 5. Формы выпуска: гранулы, губка, пластины, гель на водной основе. Материалы «Индост» рекомендуются для использования в хирургической стоматологии, а также для лечения деструктивных форм периодонтитов консервативным методом [18].

Остеопластический препарат «Остим – 100» («Остим», РФ) содержит частицы гидроксиапатита размером 0,05 мкм с удельной поверхностью частиц 100-150 м²/г. Форма выпуска - 5%, 10%, 18%, 30% и 45% суспензия на водной основе. Материал показан для использования в хирургической стоматологии и терапевтической - для пломбирования корневых каналов при лечении деструктивных

форм хронического апикального периодонтита.

Синтетический гидроксиапатит используется и для консервативного лечения заболеваний маргинального периодонта в системе Vector (DURRDENTAL, Германия). Средний размер частиц ГА – менее 10 мкм. Препарат выпускается в виде суспензии на водной основе, предназначен для обработки периодонтальных карманов и полирования поверхности корня зуба с использованием ультразвука. Препарат оказывает влияние на восстановление костной ткани в периодонтальных карманах, ускоряя процесс выздоровления.

Фирма-производитель «Pierre Fabre Medicament Production» (Франция) представила препарат «Остеогенон». Форма выпуска – таблетки. 1 таблетка содержит: активный компонент: оссеин-гидроксиапатитное соединение (ОГС) – 830,00 мг сухой субстанции и неактивный: оссеин-гидроксиапатитная фракция (состоящая из липидов, лимонной кислоты, гликозаминогликанов) – около 95 мг. Рекомендован при комплексном лечении заболеваний, сопровождающихся деструкцией костной ткани [25].

Заключение

Таким образом, современные остеопластические препараты на основе синтетического гидроксиапатита характеризуются рядом положительных свойств, широкой распространенностью, удобством в работе и могут активно использоваться при лечении воспалительно-деструктивных заболеваний апикального и маргинального периодонта. Дальнейшие разработка, усовершенствование и клиническое использование отечественного препарата на основе гидроксиапатита позволят значительно улучшить эффективность и качество лечения данной патологии.

Литература

1. Дедова, Л. Н. Эндопериодонтит – новое в классификации болезней периодонта / Л. Н. Дедова, Ю. Л. Денисова, Л. А. Денисов // *Стоматолог.* – 2012. – № 3. – С. 16-21.
2. Марченко, Е. И. Остеоинтегрирующие материалы в терапевтической стоматологии / Е. И. Марченко, И. Г. Чухрай, Н. А. Байтус // *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 146-151.
3. Модина, Т. Н. Концепция «интеллектуальности» или информативности имплантированных материалов в пародонтологической хирургии / Т. Н. Модина, М. В. Болбат, В. А. Михайлова // *Клиническая стоматология.* – 2007. – № 1. – С. 50-52.
4. Тканевая инженерия в комплексном лечении пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом / Т. Н. Модина [и др.] // *Dental Market.* – 2007. – № 2. – С. 53-56.
5. Новые технологии в комплексном лечении пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом / Т. Н. Модина [и др.] // *Пародонтология.* – 2005. – № 1. – С. 46-49.
6. Моисеенко, С. А. Практическое использование препарата «Коллапан» в эндодонтическом лечении периодонтита / С. А. Моисеенко, М. Е. Абрамова, Р. Ш. Асватуллин // *Эндодонтияtoday.* – 2010. – № 1. – С. 57-58.
7. Чернявский, Ю. П. Мультидисциплинарный подход в терапии эндопериодонтитов / Ю. П. Чернявский, В. П. Кавецкий // *Интегративная медицина в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии : сб. тр. науч.-практ. конф. с международ. участием «Паринские чтения – 2014»*, Минск, 10-11 апр. 2014 г. – Минск, 2014. – С. 542-544.
8. Delivery of recombinant human bone morphogenetic protein-2 using a compression-resistant matrix in posterolateral spine fusion in the rabbit and in the non-human primate / D.Y. Suh [et al.] // *Spine.* – 2002 Feb. – Vol. 27, N 4. – P. 353-360.
9. Шишацкая, Е. И. Клеточные матрицы из резорбируемых полигидроксиалкоанотов / Е. И. Шишацкая // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* – 2007. – Т. 2, № 2. – С. 68-75.
10. Tissue engineering and cell therapy of cartilage and bone / R. Cancedda [et al.] // *Matrix Biology.* – 2003 Mar. – Vol. 22, N 1. – P. 81-91.
11. Gross, K. A. Biomedical Application of Apatites / K. A. Gross, C. C. Berndt // *Reviews in mineralogy and geochemistry.* – 2002. – Vol. 48, N 1. – P. 631-672.
12. Hench, L. L. Third-Generation Biomedical Materials / L. L. Hench, J. M. Polak // *Science.* – 2002 Feb. – Vol. 295, N 5557. – P. 1014-1017.
13. Возможность получения гидроксиапатита заданного фазового и гранулометрического состава, с различной степенью закристаллизованности / А. А. Захарова [и др.] // *Новое в стоматологии.* – 2000. – № 7. – С. 80-82.

14. Безруков, В. М. Гидроксиапатит как субстрат для костной пластики: теоретические и практические аспекты проблемы / В. М. Безруков, А. С. Григорьян // *Стоматология*. – 1996. – Т. 75, № 5. – С. 7-12.
15. Зуев, В. П. Сравнительная характеристика стимуляторов репаративного остеогенеза в заболеваниях тканей пародонта / В. П. Зуев [и др.] // *Стоматология*. – 1996. – № 5. – С. 31-34.
16. Абоянц, Р. К. Гапкол – новый остеопластический материал / Р. К. Абоянц, Л. П. Истранов, А. Б. Шехтер // *Стоматология*. – 1996. – № 5. – С. 23-25.
17. Байтус, Н. А. Современный взгляд на выбор материалов при лечении хронических воспалительно-деструктивных процессов тканей апикального периодонта / Н. А. Байтус // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 171-178.
18. Десятниченко, К. С. Тенденции в конструировании тканеинженерных систем для остеопластики / К. С. Десятниченко, С. Г. Курдюмов // *Клеточная трансплантация и тканевая инженерия*. – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 62-68.
19. Активизация репаративного остеогенеза с помощью биоактивных резорбируемых материалов – кальций-фосфатной биокерамики и комплексного препарата «КоллапАн» / Г. Н. Берченко [и др.] // *Ортопедия, травматология и протезирование*. – 2000. – № 2. – С. 96.
20. Сравнительное экспериментально-морфологическое исследование влияния некоторых используемых в травматолого-ортопедической практике кальций-фосфатных материалов на активизацию репаративного остеогенеза / Г. Н. Берченко [и др.] // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН*. – 2006. – № 4. – С. 327-332.
21. *Гистология : учеб. для вузов / под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева*. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 672 с.
22. Коваленко, А. Ю. Общая и местная реакция на имплантацию препарата «Гель Гидроксиапатита» при ложных суставах и длительно не срастающихся переломах трубчатых костей / А. Ю. Коваленко, О. П. Кезля // *Медицина*. – 2010. – № 1. – С. 91-94.
23. Байтус, Н.А. Способ лечения апикального периодонтита / Н.А. Байтус, Е.И. Марченко, И.Г. Чухрай // *БелМаПО, Рационализаторское предложение №4 от 16.03.2011*.
24. Оценка эффективности лечения деструктивных периодонтитов остеопластическим материалом ТрАпекс-гель / В. М. Дуров [и др.] // *Стоматология*. – 2011. – № 1. – С. 30-33.
25. Омарова, Х. О. Характеристика плотности костной ткани челюстей в динамике лечения пародонтита «Остеогеноном» / Х. О. Омарова, Н. Г. Дмитриева // *Пародонтология*. – 2004. – № 4. – С. 16-19.

Поступила 14.04.2014 г.

Принята в печать 05.08.2014 г.

Сведения об авторах:

Байтус Н.А. – аспирант кафедры терапевтической стоматологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г.Витебск, ул.Правды, д.66, к.1, кв.143. Тел. моб.: +375 (29) 714-29-72, e-mail: nina.belarus@mail.ru – Байтус Нина Александровна.

ВЛИЯНИЕ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ПЕЧЕНИ И КРОВИ КРЫС ПРИ СТРЕССЕ

ГОРОДЕЦКАЯ И.В., ГУСАКОВА Е.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

В опытах на 182 белых беспородных крысах-самцах массой 220–250 г доказано влияние йодсодержащих гормонов щитовидной железы на вызванные стрессом изменения интенсивности перекисного окисления липидов. Стресс моделировали по методике «свободное плавание в клетке» в течение 1 часа. Животные находились в стандартной пластиковой клетке (по 5 особей), заполненной водой на высоту 15 см и закрытой сверху сеткой. В эксперимент крыс забирали в различные стадии стресс-реакции: стадию тревоги (через 1 час после стресса), стадию устойчивости (через 48 часов), стадию истощения (стресс по 1 часу в течение 10 суток). Интенсивность липопероксидации в печени и крови оценивали по концентрации диеновых конъюгатов (в нмоль/мг липидов) и малонового диальдегида (в нмоль/мг белка). В ходе эксперимента установлено, что стадия тревоги стресс-реакции сопровождается активацией перекисного окисления липидов в крови и, в большей степени, в печени; стадия устойчивости характеризуется тенденцией к нивелированию интенсивности этого процесса; стадия истощения – наибольшей стимуляцией липопероксидации. Введение мерказолила (внутрижелудочно в дозе 25 мг/кг в течение 20 суток), *per se* снижающее интенсивность перекисного окисления липидов в печени и крови, провоцирует более значительную его активацию на стадиях тревоги и истощения и устраняет нормализацию этого процесса на стадии устойчивости стресс-реакции. Введение L-тироксина в малых, близких к физиологическим, дозах (внутрижелудочно 1,5–3,0 мкг/кг в течение 28 суток), само по себе не влияющее на скорость перекисного окисления липидов в печени и крови, обеспечивает предупреждение активации этого процесса на стадии устойчивости, а на стадиях тревоги и истощения стресс-реакции минимизирует её.

Ключевые слова: йодсодержащие тиреоидные гормоны, перекисное окисление липидов, стресс.

Abstract.

In the experiments on 182 mongrel white male rats weighing 220–250 g the influence of iodine-containing thyroid hormones on the stress-induced changes in the intensity of lipid peroxidation has been proved. Stress was modelled by the method of «free swimming in a cage» during one hour. Animals were placed in standard plastic cages (5 animals in each) filled with water up to the level of 15 cm and closed with a net. For the experiment the rats were taken at different stages of stress reaction: at the alarm stage (an hour after stress), at the resistance stage (48 hours after stress), at the exhaustion stage (stress during one hour within 10 days). The intensity of lipid peroxidation in the liver and blood was evaluated according to the concentration of diene conjugates (in nmol/mg of lipids) and malondialdehyde (in nmol/mg of protein). In the course of the experiment it has been established that the alarm stage of stress reaction is accompanied by the activation of lipid peroxidation in the blood, and especially in the liver; the resistance stage is characterized by the tendency to leveling the intensity of this process; at the exhaustion stage the greatest stimulation of lipid peroxidation is observed. The introduction of mercazolil (intra-gastrically in the doses of 25 mg/kg during 20 days) *per se* reducing lipid peroxidation intensity in the liver and blood stimulates its greater activation at the alarm- and exhaustion stages and eliminates the normalization of this process at the resistance stage of stress reaction. The injection of L-thyroxin in small, similar to physiological doses (1,5–3,0 µg/kg intra-gastrically during 28 days) by itself does not affect the intensity of lipid peroxidation in the liver and blood, provides full compensation of this process at the resistance stage, and at the alarm- and exhaustion stages it minimizes the activation of lipid peroxidation.

Key words: iodine-containing thyroid hormones, lipid peroxidation, stress.

Нарушение регуляции реакций биологического окисления, происходящее при воздействии стрессоров разной природы, способствует повышенному образованию свободных радикалов, которое является важным механизмом повреждения клеток [1]. В формировании защитной реакции организма при стрессе доказано важное значение йодсодержащих тиреоидных гормонов (ЙТГ), активирующих центральные [2] и локальные [3] стресс-лимитирующие системы организма. За счет последнего действия ЙТГ ограничивают активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) при остром и хроническом стрессе [4]. Однако влияние ЙТГ на интенсивность ПОЛ в зависимости от фаз стресс-реакции остается неизученным.

Целью нашей работы явилось исследование влияния ЙТГ на активность ПОЛ в динамике стресс-реакции.

Методы

Опыты поставлены на 182 половозрелых белых беспородных белых крысах-самцах массой 220–250 г. Животные были разделены на 13 групп: 1 – интактные; 2 – контроль (введение 1% крахмального клейстера); 3, 4, 5 – крысы, получавшие 1% крахмальный клейстер, подвергнутые стрессу «свободного плавания в клетке» [5] в течение 1 часа и взятые в эксперимент через 1, 48 часов после стресса и после стресса по 1 часу в течение 10 суток; 6 – животные, получавшие мерказолил (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина) (25 мг/кг внутривенно в 1% крахмальном клейстере в течение 20 суток); 7, 8, 9 – получавшие мерказолил крысы, подвергнутые стрессу и взятые в эксперимент в такие же сроки; 10 – животные, получавшие «малые» дозы L-тироксина (Berlin-Chemie AG, «Менарини Групп», Германия) (1,5 – 3,0 мкг/кг внутривенно в 1% крахмальном клейстере в течение 28 суток); 11, 12, 13 – получавшие L-тироксин крысы, подвергнутые стрессу и взятые в эксперимент в указанные сроки. Животных забивали декапитацией под уретановым наркозом (1 г/кг массы тела). Состояние ПОЛ в печени и крови оценивали по концентрации некоторых начальных – диеновых конъюгатов (ДК) и одного из конечных – малонового диальдегида (МДА). Уровень ДК определяли по И.Д.

Стальной [6]. Содержание общих липидов оценивали сульфифосфотанилиновой реакцией при помощи набора химических реактивов фирмы «Лахема» (Чехословакия). Концентрацию МДА определяли по И. Д. Стальной и Т. Г. Гаришвили [7]. Уровень белка исследовали по О. Н. Lowry [8].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Статистика 6.0». 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

У интактных животных концентрация ДК в печени составила 3,254 (3,127; 3,287) нмоль/мг липидов, МДА 2,376 (2,287; 3,294) нмоль/мг белка, содержание ДК в крови было равно 0,585 (0,542; 0,609) нмоль/мг липидов, МДА 0,0537 (0,0521; 0,0563) нмоль/мг белка. Введение крысам 1% крахмального клейстера не оказало влияния на эти показатели.

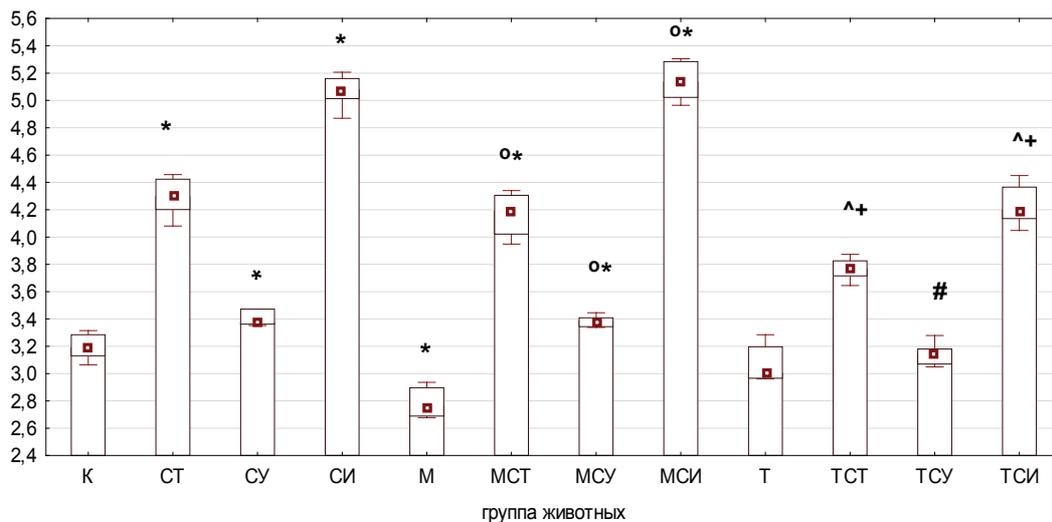
Все примененные нами воздействия вызывали активацию ПОЛ в печени и крови, однако в различной степени.

Через 1 час после СПК уровень ДК в печени повышался на 35% ($p < 0,01$), МДА на 37% ($p < 0,01$) (рис. 1). Концентрация ДК и МДА в крови увеличивалась менее существенно – на 27% ($p < 0,01$) и 30% ($p < 0,01$). Следовательно, стадия тревоги стресс-реакции вызывает более выраженную интенсификацию ПОЛ в печени, чем в крови.

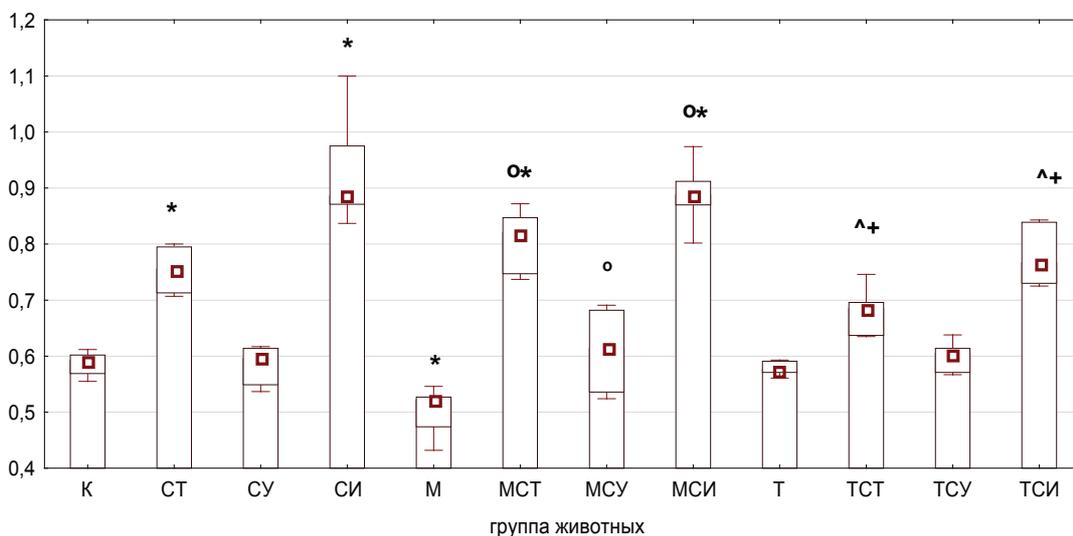
Через 48 часов после СПК содержание продуктов ПОЛ в печени начинало возвращаться к контрольному значению, но все же незначительно превышало его: ДК на 6% ($p < 0,01$), МДА на 9% ($p < 0,01$). Вследствие этого уровень ДК и МДА был ниже по сравнению с предшествующей стадией – на 29% ($p < 0,01$) и 28% ($p < 0,01$).

Сывороточная концентрация ДК полностью возвращалась к контрольной величине, в результате чего была на 26% меньше ($p < 0,01$), чем в стадию тревоги. Уровень МДА в крови несущественно превышал его контрольное значение – на 7% ($p < 0,05$) и был на 23% ниже ($p < 0,01$), чем в предыдущий период. Следова-

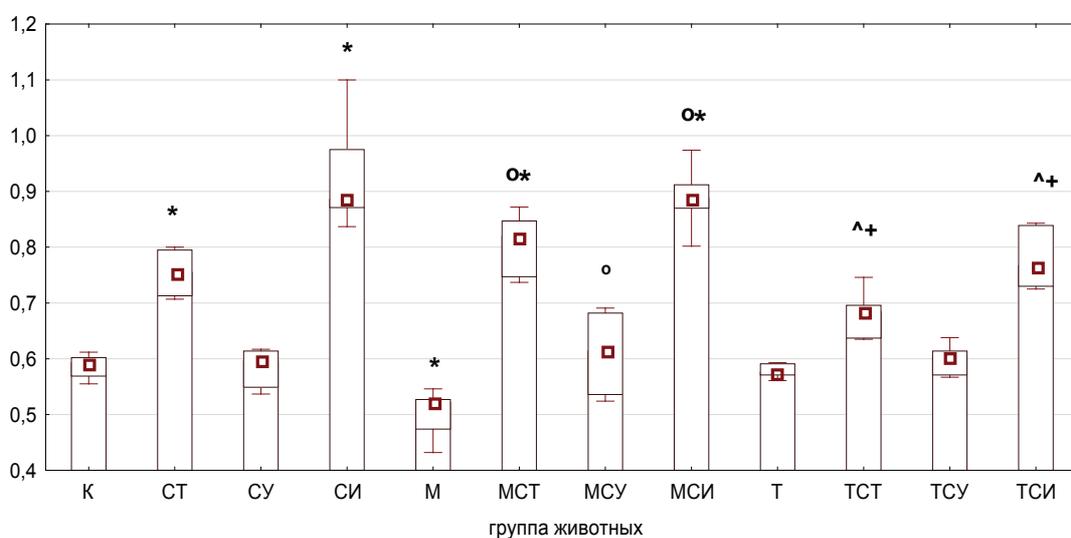
Концентрация ДК в печени, нмоль/мг липидов



Концентрация ДК в крови, нмоль/мг липидов



Концентрация МДА в печени, нмоль/мг белка



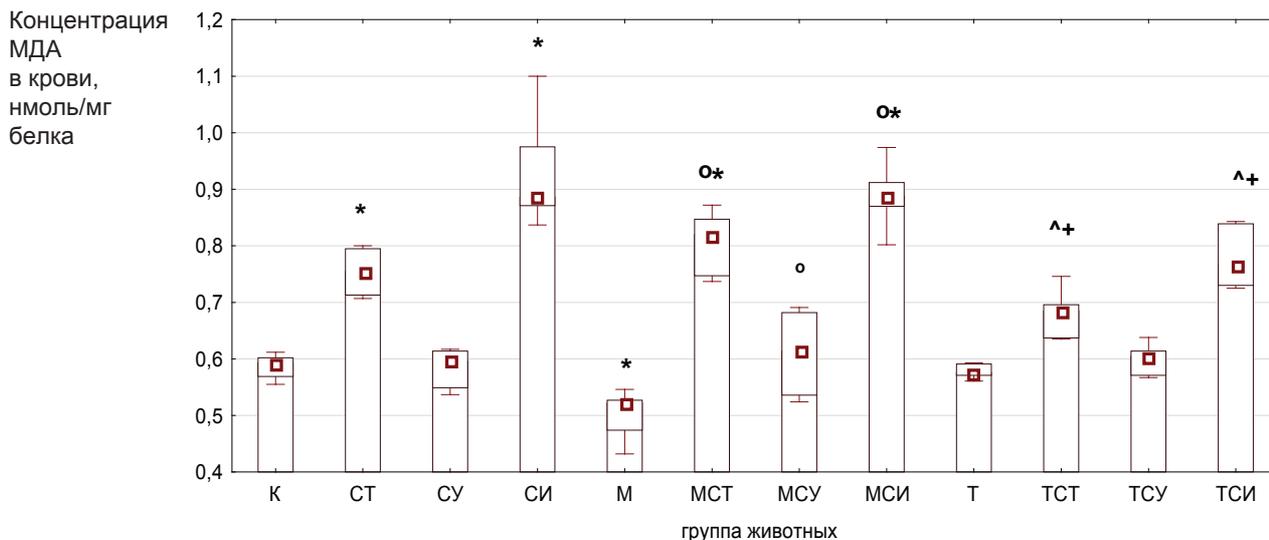


Рисунок 1 – Влияние изменения тиреоидного статуса на интенсивность перекисного окисления липидов в печени и крови крыс в динамике стресс-реакции. Примечание: данные представлены в виде графиков «Box and whisker», где □ - медиана; □ (LQ; UQ) - верхняя граница нижнего квартиля и нижняя граница верхнего квартиля; — - минимальное и максимальное значения; 2) p<0,05 по отношению:

* - к контролю; # - к соответствующей стадии стресса без препаратов; + - к контролю и соответствующей стадии стресса без препаратов; o - к группе животных, получавших мерказолил;

^ - к группе животных, получавших тироксин; 3) группы животных: К – контроль; СТ – стадия тревоги; СУ – стадия устойчивости; СИ – стадия истощения; М – мерказолил; МСТ – мерказолил, стадия тревоги; МСУ – мерказолил, стадия устойчивости; МСИ – мерказолил, стадия истощения;

Т – L-тироксин; ТСТ – L-тироксин, стадия тревоги; ТСУ – L-тироксин, стадия устойчивости; ТСИ – L-тироксин, стадия истощения.

тельно, стадия устойчивости стресс-реакции характеризуется тенденцией к нормализации интенсивности ПОЛ в печени и крови.

Через 10 суток СПК по 1 часу была обнаружена наиболее значительная активация ПОЛ в печени и крови. В печени уровень ДК возрастал на 59% (p<0,01) (и был на 24% (p<0,01) и 53% (p<0,01) больше, чем на стадиях тревоги и устойчивости), МДА на 49% (p<0,01) (на 12% (p<0,01) и 40% (p<0,01) выше, чем на предыдущих стадиях). В крови концентрация продуктов ПОЛ, как и на стадиях тревоги и устойчивости, увеличивалась, но более выражено: ДК на 49% (p<0,01) (и была на 22% (p<0,01) и 48% (p<0,01) больше по сравнению со стадиями тревоги и устойчивости), МДА на 42% (p<0,01) (на 12% (p<0,01) и 35% (p<0,01) выше, чем в предыдущие периоды исследования). Следовательно, стадия истощения стресс-реакции, как и стадия тревоги, характеризуется активацией ПОЛ в крови и, особенно, в печени, однако более существенной.

Угнетение функции щитовидной железы мерказолилом приводило к уменьшению со-

держания продуктов ПОЛ в крови и, особенно, в печени: концентрация ДК падала на 12% (p<0,01) и 14% (p<0,01), МДА на 22% (p<0,01) и 26% (p<0,01) соответственно. Следовательно, экспериментальный гипотиреоз вызывает снижение интенсивности ПОЛ в печени и крови.

Через 1 час после СПК у гипотиреоидных крыс наблюдалось более существенное, чем у стрессированных эутиреоидных животных, увеличение уровня продуктов ПОЛ (по отношению к группе «Мерказолил»): концентрация ДК в печени и крови возрастала на 45% (p<0,01) и 50% (p<0,01), как и содержания МДА на 41% (p<0,01) и 35% (p<0,01). Т.е. по отношению к величине повышения уровня продуктов ПОЛ после стресса у эутиреоидных крыс степень прироста ДК была на 10 и 23% больше, МДА на 4 и 5%. По отношению к ее значению в контроле концентрация продуктов ПОЛ была больше: ДК и МДА в печени на 31% (p<0,01) и 15% (p<0,01), в крови на 38% (p<0,01) и 13% (p<0,05). Однако, учитывая вызванное самим мерказолилом снижение уровня продуктов ПОЛ, по сравнению с его вели-

чиной на соответствующей стадии стресса у эутиреоидных крыс у гипотиреоидных животных содержание ДК в печени и крови было таким же ($p > 0,05$), а МДА ниже на 22% ($p < 0,01$) и 17% ($p < 0,01$). Следовательно, стадия тревоги стресс-реакции у гипотиреоидных крыс характеризуется более значительной, чем у эутиреоидных, активацией липопероксидации в печени и крови.

Через 48 часов после СПК у гипотиреоидных крыс в отличие от эутиреоидных все изученные показатели ПОЛ оставались значительно повышенными: по отношению к группе «Мерказолил» уровень ДК и МДА в печени увеличивался на 20% ($p < 0,01$) и 24% ($p < 0,01$) (т.е. степень прироста была на 14 и 15% больше по сравнению со стрессом на фоне эутиреоза), в крови на 16% ($p < 0,05$) и 12% ($p < 0,01$) (т.е. на 15 и 5% выше). По сравнению с контролем была больше только концентрация ДК в печени – на 6% ($p < 0,01$), а по отношению к стрессу у эутиреоидных животных было меньшим только содержание МДА в печени – на 11% ($p < 0,01$). Следовательно, через 48 часов после СПК у крыс с экспериментальным гипотиреозом не происходит нивелирования развивающейся на стадии тревоги активации ПОЛ в печени и крови.

Через 10 суток СПК по 1 часу у животных, получавших мерказолил, происходила наиболее значительная интенсификация ПОЛ. По отношению к группе «Мерказолил» концентрация ДК и МДА в печени возрастала на 75% ($p < 0,01$) и 58% ($p < 0,01$) (т.е. на 16 и 9% больше по сравнению со степенью прироста указанных продуктов ПОЛ после стресса у эутиреоидных крыс в аналогичный промежуток эксперимента), в крови на 62% ($p < 0,01$) и 49% ($p < 0,01$) (на 13 и 7% больше). По сравнению с его значением в контроле содержание ДК в печени и крови было выше на 61% ($p < 0,01$) и 50% ($p < 0,01$), МДА на 32% ($p < 0,01$) и 27% ($p < 0,01$). Однако из-за снижения уровня продуктов ПОЛ под влиянием мерказолила по отношению к его величине у стрессированных эутиреоидных крыс их содержание в печени и крови было таким же ($p > 0,05$) (за исключением концентрации МДА в печени, которая была ниже на 17%, $p < 0,01$). Следовательно, стадия истощения стресс-реакции у крыс, получавших мерказолил, сопровождается более значительной по сравнению

с предыдущими стадиями и с аналогичным промежутком эксперимента у эутиреоидных животных интенсификацией ПОЛ в печени и крови.

Введение L-тироксина в малых дозах не изменяло концентрацию продуктов ПОЛ в печени и крови ($p > 0,05$). Следовательно, L-тироксин *per se* не влияет на активность липопероксидации.

Через 1 час после СПК у крыс, получавших L-тироксин, содержание изученных показателей ПОЛ хотя и повышалось, как и у животных, перенесших СПК и не получавших L-тироксин, однако менее существенно. По сравнению с группой «Тироксин» уровень ДК и МДА в печени увеличивался на 24% ($p < 0,01$) и 28% ($p < 0,01$) (т.е. степень прироста была на 11 и 9% меньше), в крови на 19% ($p < 0,01$) и 21% ($p < 0,01$) (т.е. на 8 и 9% меньше). По отношению к их значениям в контроле концентрация продуктов ПОЛ была незначительно выше: ДК и МДА в печени на 18% ($p < 0,01$) и 25% ($p < 0,01$), в крови на 16% ($p < 0,01$) и 22% ($p < 0,01$). Однако по сравнению с таким же периодом эксперимента у крыс, которые не получали L-тироксин, содержание ДК и МДА было ниже: в печени на 17% ($p < 0,01$) и 12% ($p < 0,01$), в крови на 11% ($p < 0,01$) и 8% ($p < 0,01$). Следовательно, малые дозы L-тироксина ограничивают активацию ПОЛ в печени и крови на стадии тревоги стресс-реакции.

Через 48 часов после СПК у стрессированных крыс, получавших L-тироксин, в отличие от животных не получавших его, уровень всех исследованных нами продуктов ПОЛ в печени и крови не изменялся, т.е. был таким же, как в группах «Тироксин» и «Контроль» ($p > 0,05$). По отношению же к крысам, перенесшим стресс без L-тироксина, концентрация продуктов ПОЛ была ниже: уровень ДК в печени на 7% ($p < 0,01$), МДА в печени, и в крови на 7% ($p < 0,01$) и 6% ($p < 0,05$). Следовательно, введение L-тироксина обеспечивает не тенденцию, как это имело место у эутиреоидных животных в такой же промежуток эксперимента, а полную нормализацию интенсивности ПОЛ в стадию устойчивости стресс-реакции.

Через 10 суток СПК по 1 часу у крыс, которые получали L-тироксин, наблюдалось менее выраженное по сравнению со стрессированными без этого препарата животными в такой же промежуток эксперимента возраста-

ние концентрации продуктов ПОЛ. По отношению к группе «Тироксин» содержание ДК и МДА в печени повышалось лишь на 38% ($p < 0,01$) и 41% ($p < 0,01$) (т.е. на 21 и 8% меньше), в крови на 32% ($p < 0,01$) и 33% ($p < 0,01$) (на 17 и 9% меньше). У животных, получавших L-тироксин, не наблюдалось преобладания содержания ДК над таковым МДА. По отношению к ее значению в контроле концентрация продуктов ПОЛ была незначительно выше: ДК и МДА в печени на 32% ($p < 0,01$) и 38% ($p < 0,01$), в крови на 29% ($p < 0,01$) и 34% ($p < 0,01$). По сравнению с его величиной у стрессированных крыс, не получавших L-тироксин, содержание ДК и МДА в печени было меньше – на 27% ($p < 0,01$) и 11% ($p < 0,05$), в крови на 20% ($p < 0,01$) и 8% ($p < 0,01$). Следовательно, в стадии истощения L-тироксин ограничивает интенсификацию ПОЛ и в печени, и в крови.

Обсуждение

Таким образом, СПК вызывает активацию ПОЛ, выраженность которой зависит от стадии стресс-реакции. Стадия тревоги характеризуется повышением содержания начальных и конечных продуктов ПОЛ, стадия устойчивости – тенденцией к его нормализации, стадия истощения – его наиболее выраженным ростом.

Активация ПОЛ при стрессе была обнаружена и другими авторами. Так, показано увеличение скорости ПОЛ и уровня МДА в печени мышей при иммобилизации по 2 часа в течение 3 дней [9]. Иммобилизация в течение 6 часов приводила к усилению процессов ПОЛ и в крови крыс, что проявлялось возрастанием концентрации промежуточных и конечных продуктов: ацилгидроперекисей и МДА через 39 часов и 4 суток [10]. При гипертермии (t 40 – 42°C в течение 60 минут) наблюдалось повышение содержания основных продуктов ПОЛ: в печени крыс количество ДК увеличивалось на 16 и 21% через 30 и 60 минут, а в плазме крови – на 100% через 60 минут перегревания; содержание МДА в печени возрастало на 39 и 81%, в крови – на 60 и 98% соответственно [11]. Хронический стресс (скученное содержание крыс по 18 особей в клетках размером 20x30x40 см в течение 1, 2 и 3 месяцев) сопровождался прогрессирующей по мере увеличения его продолжительности интенсификацией

ПОЛ в периодонте (уровень ДК повышался на 20, 44 и 67%, МДА – на 24, 33 и 41%), обусловленной возрастанием скорости этого процесса (на 34, 53 и 75%) [12].

Интенсивность ПОЛ зависит и от тиреоидного статуса организма. Нами было установлено, что гипотиреоз сопровождался снижением концентрации продуктов ПОЛ в крови и в печени: уровень ДК падал на 12% ($p < 0,01$) и 14% ($p < 0,01$), МДА – на 22 % ($p < 0,01$) и 26% ($p < 0,01$). Уменьшение интенсивности ПОЛ при гипотиреозе связано: 1) со снижением концентрации основных субстратов ПОЛ – ненасыщенных жирных кислот, как это было показано в печени мышей, которым скармливали 0,05% раствор пропилурацила в питьевой воде в течение 4-5 недель [13] и в крови пациентов с гипотиреозом [14]; 2) с метаболической депрессией – снижением скорости обменных процессов [15]; 3) с уменьшением индекса ненасыщенности мембранных фосфолипидов в печени у тиреоидэктомированных животных [16].

Результаты, полученные другими авторами, неоднозначны. В печени гипотиреоидных крыс концентрация МДА либо снижалась (на 27%) (ежедневный пероральный прием 0,02% раствора пропилюрацила в течение 14 суток) [17], либо увеличивалась (внутрибрюшинное введение 5 мл/кг пропилюрацила в течение 15 дней) [18], либо не изменялась (интрагастральное введение 25 мг/кг мерказолила в течение 20 дней) [11]. При исследовании содержания продуктов ПОЛ в динамике развития экспериментального гипотиреоза были обнаружены их фазные изменения. После 2 недель применения тиреостатика (внутрижелудочное введение 10 мг/кг мерказолила в течение 2, 4, 8 недель) в крови крыс содержание ДК увеличивалось на 93%, а концентрация МДА не изменялась. После 4 недель содержание ДК повышалась в 5 раз, МДА – на 44%. После 4 месяцев концентрация ДК повышалась в 5,7 раза, МДА - на 73% [19]. При гипотиреозе, вызванном внутрижелудочным введением крысам мерказолила (1,2 мг/100 г массы тела в течение 14 дней и 0,6 мг/100 г массы тела до окончания эксперимента), после 1 месяца эксперимента интенсивность ПОЛ в периодонте снижалась: содержание ДК уменьшалось на 29%, МДА – на 32%. После 2 месяцев гипотиреоза концентрация ДК была меньше контроля на 9%, МДА и скорость ПОЛ – не отличались

от контроля. Трехмесячное введение тиреостатика вызывало увеличение уровня ДК на 45%, МДА - на 29%, скорости ПОЛ – на 20% [12].

При гипертиреозе интенсивность ПОЛ изменялась также неоднозначно. Некоторые исследователи отмечали ее снижение: в печени (при гипертиреозе, вызванном введением мышам в питьевой воде 0,0012% раствора L-тироксина (Т4) в течение 4-5 недель) [13] и в мозге (энтрагастральное введение крысам Т4 в дозе 50 мкг/кг в течение 14 суток) вызывало уменьшение содержания МДА и ДК на 34 и 30% [17]. Другие авторы, напротив, отмечали повышение интенсивности ПОЛ: в печени и крови после интрагастрального введения крысам трийодтирониона (30 мкг/кг в течение 20 дней) концентрация ДК увеличивалась на 45 и 32%, МДА – на 21 и 31%, оснований Шиффа – на 66 и 37% соответственно [11]. Также уровень МДА повышался в крови (при пероральном введении Т4 в дозах 50 мг/кг и 75 мг/кг в течение 6 недель) [20] и печени крыс (ежедневные подкожные инъекции Т4 в дозе 0,3мг/кг в течение 12 дней) [18].

В нашей работе было впервые установлено влияние тиреоидного статуса на вызванные стрессом изменения интенсивности ПОЛ.

Экспериментальный гипотиреоз способствует большей активации ПОЛ в печени и крови на стадиях тревоги и истощения стресс-реакции и устраняет ее нивелирование на стадии, соответствующей стадии устойчивости у эутиреоидных животных. Кроме этого, следует обратить внимание на факт преобладания накопления ДК в печени и крови над таковым МДА, которое у гипотиреоидных животных развивалось на всем протяжении эксперимента, тогда как у эутиреоидных крыс наблюдалось только на стадии истощения. Это указывает на преобладание деструктивных процессов в клеточных мембранах [1], что означает более выраженный дисбаланс механизмов, поддерживающих свободнорадикальный гомеостаз, у гипотиреоидных животных, подвергнутых стрессу.

Введение L-тироксина в малых дозах, не вызывающее изменение интенсивности ПОЛ в печени и крови само по себе, ограничивает активацию этого процесса на стадиях тревоги и истощения стресс-реакции и обеспечивает его полную нормализацию на стадии устойчивости.

Заключение

Стадия тревоги стресс-реакции характеризуется стимуляцией ПОЛ в крови и, в большей степени, в печени. Стадия устойчивости сопровождается тенденцией к нивелированию интенсивности липопероксидации. Стадия истощения приводит к наибольшей активации ПОЛ.

Экспериментальный гипотиреоз, сам по себе уменьшающий интенсивность ПОЛ в крови и печени, устраняет нормализацию этого процесса на стадии устойчивости и определяет более значительную стимуляцию липопероксидации на стадиях тревоги и истощения.

Введение L-тироксина в малых дозах, *per se* не влияющее на напряженность ПОЛ в печени и крови, обеспечивает нормализацию липопероксидации на стадии устойчивости и ограничивает стимуляцию ПОЛ на стадиях тревоги и истощения.

Литература

1. Владимиров, Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров. – М, 1972. – 252 с.
2. Городецкая, И. В. Уменьшение тиреоидными гормонами интенсивности общего адаптационного синдрома при антагонистических стрессах / И. В. Городецкая // *Здравоохранение*. – 2000. – № 7. – С. 25-28.
3. Роль локальных стресс-лимитирующих систем миокарда в протекторном кардиальном эффекте малых доз тиреоидных гормонов при имобилизационном стрессе у крыс / И. В. Городецкая [и др.] // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. – 2000. – Т. 86, № 1. – С. 62-67.
4. Городецкая, И. В. Значение малых доз экзогенных тиреоидных гормонов в сохранении свободнорадикального гомеостаза миокарда и тиреоидного статуса в условиях антагонистических стрессов / И. В. Городецкая // *Здравоохранение*. – 2000. – № 1. – С. 13-15.
5. 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 // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 1999. – Т. 128, № 8. – С. 157-160.
6. Стальная, И. Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот / И. Д. Стальная // *Современные методы в биохимии*. – М. : Медицина, 1977. – С. 63–64.

7. Стальная, И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // *Современные методы в биохимии*. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.
8. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O. H. Lowry [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1951 Nov. – Vol. 193, N 1. – P. 265-275.
9. Мамонтова, Е. В. Влияние иммобилизационного стресса и α -токоферола на процесс перекисного окисления липидов у молодых самцов белых мышей / Е. В. Мамонтова, Д. Л. Теплый // *Современные наукоемкие технологии*. – 2006. – № 2. – С. 38-39.
10. Солин, А. В. Протективное действие опиоидных пептидов на изменения в системе перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита при иммобилизационном стрессе [Электронный ресурс] / А. В. Солин, Ю. Д. Ляшев // *Современные проблемы науки и образования*. – 2012. – № 1. – Режим доступа: www.science-education.ru/101-5338. – Дата доступа: 01.04.2013.
11. Шуст, Л. Г. Роль $\alpha 1$ -антитрипсина крови в регуляции активности системы гипофиз-щитовидная железа и температуры тела при перегревании : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16 / Л. Г. Шуст. – Мн., 2008. – 23 с.
12. Корневская, Н. А. Влияние тиреоидного статуса на процессы липопероксидации в тканях маргинального периодонта при хроническом стрессе / Н. А. Корневская, И. В. Городецкая // *Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 66-й науч. сессии сотрудников ун-та, Витебск, 27-28 янв. 2011 г.* – Витебск, 2011. – С. 258 – 259.
13. Effect of thyroid status on lipid composition and peroxidation in the mouse liver / A. Guerrero [et al.] // *Free Radic Biol Med.* – 1999 Jan. – Vol. 26, N 1-2. – P. 73-80.
14. Жирно-кислотный состав сыворотки крови и липидов мембран эритроцитов у больных гипотиреозом с диастолической дисфункцией левого желудочка / О. В. Серебрякова [и др.] // *Клиническая медицина*. – 2008. – Т. 86, № 2. – С. 40-43.
15. Семененя, И. Н. Функциональное значение щитовидной железы / И. Н. Семененя // *Успехи физиологических наук*. – 2004. – Т. 35, № 2. – С. 41-56.
16. Chen, Y.-D. I. Thyroid control over biomembranes rat liver mitochondrial inner membranes / Y.-D. I. Chen, F. L. Hoch // *Arch Biochem Biophys.* – 1977. – Vol. 181, N 2. – P. 470-483.
17. Глинник, С. В. Состояние процессов перекисного окисления липидов и активность ферментов антиоксидантной защиты печени и мозга крыс при холодном стрессе на фоне экспериментального гипотиреоза / С. В. Глинник, О. Н. Ринейская, И. В. Романовский // *Медицинский журнал*. – 2007. – № 3. – С. 49-51.
18. Antioxidant and protective effects of bupleurum falcatum on the l-thyroxine-induced hyperthyroidism in rats / Seong-Mo Kim [et al.] // *Evid base Compl Alternative Med.* – 2012. – Vol. 2012. – 12 p.
19. Изменение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крови и мозга при тяжёлой механической травме и сопутствующем гипотиреозе / Ю. Я. Крюк [и др.] // *Экспериментальна і клінічна медицина*. – 2010. – Т. 49, № 4. – С. 14-20.
20. Cardiac and renal antioxidant enzymes and effects of tempol in hyperthyroid rats / J. M. Moreno [et al.] // *AJP-Endocrinol Metab.* – 2005 Nov. – Vol. 289, N 5. – P. 776-783.

Поступила 11.11.2013 г.

Принята в печать 05.08.2014 г.

Сведения об авторах:

Городецкая И.В. – д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Гусакова Е.А. – старший преподаватель кафедры общей и физколлоидной химии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра нормальной физиологии. Тел. раб.: +372 (212) 37-07-54 – Городецкая Ирина Владимировна.

СТРОЕНИЕ И ИНДИВИДУАЛЬНАЯ АНАТОМИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ НЕОЦЕРЕБЕЛЛУОМА ЧЕРВЯ МОЗЖЕЧКА ЧЕЛОВЕКА

СТЕПАНЕНКО А.Ю., МАРЬЕНКО Н.И.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Резюме.

Цель работы – установить строение и индивидуальную изменчивость долек VI–VII червя мозжечка человека (declive, folium, tuber).

Материал и методы. Исследовано 230 мозжечков человека (возраст 21–95 лет). После фиксации в 10% растворе формалина червь рассекали по сагиттальной плоскости и фотографировали. Проводили анализ изображений.

Дольки VI–VII образуются общей ветвью белого тела мозжечка. Её ствол делится на две (198, или 86%, I-й тип ветвления) или три (32, или 14%, II-й тип ветвления) ветви первого порядка – верхнюю, нижнюю и заднюю. Они, в свою очередь, делятся на три (52%) или четыре (48%) ветви второго порядка несколькими вариантами.

Первый вариант (34, или 14,8%): верхняя ветвь делится на две, собственно верхнюю и верхнюю заднюю, ветви. Второй (77, или 33,5%): нижняя ветвь делится на две, собственно нижнюю и нижнюю заднюю, ветви. Третий (30, или 13,0%): верхняя ветвь делится на три, собственно верхнюю, верхнюю заднюю и заднюю, ветви. Четвертый (57, или 24,8%): верхняя ветвь делится на собственно верхнюю и верхнюю заднюю; нижняя – на нижнюю заднюю и собственно нижнюю ветви. Пятый (9, или 3,9%): есть три первичные ветви, они не делятся на ветви второго порядка. Шестой (20, или 8,7%): верхняя ветвь разделяется на две ветви второго порядка – собственно верхнюю и верхнюю заднюю. Седьмой (3, или 1,3%): задняя ветвь делится на заднюю верхнюю и заднюю нижнюю ветви.

Folium лежит вместе с долькой tuber в 58%, с declive – в 28%, самостоятельно – в 14%. Верхняя поверхность неocerebellума формируется одной – тремя небольшими ветвями. На нижней поверхности лежат от двух до семи листков и небольших поверхностных веточек.

Ключевые слова: человек, кора мозжечка, «древо жизни», индивидуальная изменчивость.

Abstract.

The objective of the study was to determine the structure and individual variability of lobules VI–VII (declive, folium, tuber) of the human vermis. 230 human cerebella (age 21–95 years) served as a material for the investigation. After fixation in 10% formalin solution vermis was dissected on the sagittal plane and photographed. Images were analyzed.

Lobules VI–VII are formed by common branch of the cerebellar white body. Its trunk is divided into two (198, or 86%, the 1st type of branching) or three (32, or 14%, the 2nd type) primary branches – superior, inferior and posterior. They in their turn are divided into three (52%) or four (48%) secondary branches. There are several types of this branching.

The first (34 or 14,8%): superior branch divides into two, superior proper and superior posterior, branches. The second (77 or 33,5%): inferior branch divides into two, inferior proper and inferior posterior, branches. The third (30, or 13,0%): superior branch divides into three, superior proper, superior posterior and posterior, branches. The fourth (57 or 24,8%): superior branch divides into superior proper and superior posterior; inferior one - into inferior proper and inferior posterior branches. The fifth (9, or 3,9%): three primary branches are present and they do not divide into secondary branches. The sixth (20 or 8,7%): superior branch divides into two secondary branches – superior proper and superior posterior. The seventh (3 or 1,3%): posterior branch divides into two (posterior superior and posterior inferior) branches.

Folium lies together with the tuber lobule in 58% of cases, with declive – in 28%, it lies between them – in 14% of cases. Superior surface of the neocerebellum is formed by one - three small branches, inferior surface – by two - seven folia and small superficial branches.

Key words: human being, cerebellar cortex, arbor vitae cerebelli, individual variability.

Мозжечок имеет сложную пространственную конфигурацию, связанную с организацией белого вещества, являющегося основой его коры [1]. В его составе различают центральную часть, червь и полушария. Структурной единицей коры мозжечка является листок, или извилина. Листки входят в состав долек, которые, в свою очередь, объединяются в доли [1, 2].

Классификация долек коры мозжечка, используемая в международной анатомической терминологии, базируется на разработанном О. Ларселлом (1952) принципе медиолатеральной непрерывности, предполагающем, что полушария мозжечка являются продолжением его червя. Червь и полушария делятся на десять долек главными бороздами (или щелями), переходящими с одного полушария через червь на другое. Долькам червя соответствуют определенные дольки полушарий. На основании филогенетических различий кора червя мозжечка делится на три отдела: древний, старый и новый (архи-, палео- и неocerebellum) [1, 2].

В основе многих заболеваний мозжечка, манифестирующих в зрелом возрасте, лежат процессы, которые на органном уровне проявляются уменьшением его объёма в целом и размеров отдельных долек в частности – изменениями, доступными для прижизненного выявления с помощью компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [3–8]. При некоторых видах патологии изменения находят в определенных долях мозжечка, например при аутизме – в долях неocerebellum червя [9]. Поэтому, в связи с широким применением КТ и МРТ, многие вопросы анатомии мозжечка подвергаются пересмотру и уточнению, создаются новые атласы его «классической» и «компьютерной» анатомии [10]. Однако они не отражают индивидуальную анатомическую изменчивость мозжечка [11], что обуславливает интерес к данной проблеме. Вариантная анатомия и индивидуальная изменчивость долек верхнего и нижнего палеocerebellum и архocerebellum были рассмотрены ранее [12]. Цель работы – установить строение и индивидуальную анатомическую изменчивость долек VI-VII (неocerebellum) червя мозжечка человека.

Методы

Исследование проведено на базе Харьковского областного бюро судебно-медицинской экспертизы на 230 объектах – мозжечках трупов людей обоего пола, умерших в возрасте 21–95 лет от причин, не связанных с патологией мозга. В ходе судебно-медицинского вскрытия мозжечок отделяли от ствола мозга, фиксировали в течение 30 суток в 10% растворе формалина, после чего рассекали червь мозжечка строго по центральной сагитальной плоскости. Вид мозжечка на разрезе фотографировали зеркальным цифровым фотоаппаратом Nikon 3100 и проводили анализ изображений.

Результаты

Неocerebellum червя мозжечка (дольки VI-VII, или declive, folium и tuber) имеет три поверхности: свободную (заднюю), в которой можно выделить верхнюю и нижнюю части, относящиеся к верхней и нижней долям мозжечка; соответственно, верхнюю скрытую (ростральную), граничащую с долькой V и нижнюю скрытую (каудальную), граничащую с долькой VIII.

Все дольки, относящиеся к неocerebellum, образуются ветвлениями одной, общей ветви белого тела мозжечка. Её главный ствол (ГС), длинный и прямой, на достаточно большом расстоянии от начала делится на две (198, или 86% наблюдений, I-й тип ветвления) или три (32, или 14% наблюдений, II-й тип ветвления) ветви первого порядка – верхнюю (ВВ) и нижнюю (НВ) (постоянные) и заднюю (ЗВ).

Ветви первого порядка делятся на ветви второго, а затем и третьего порядка: ВВ может разделяться на две или три, НВ и ЗВ – на две дочерние ветви. В зависимости от того, какая из ветвей ГС разделяется и сколько всего имеется ветвей второго порядка, можно выделить семь видов строения неocerebellum. Первые четыре встречаются при первом типе разделения ГС, следующие три – при втором.

Первый вид (34, или 14,8% от общего количества исследованных объектов): ВВ делится на две ветви второго порядка: проксимальную, или собственно верхнюю (сВВ) и дистальную, или верхнюю заднюю ветви (ВЗВ) (рис. 1, 2 и 4). При разделении толщина пла-

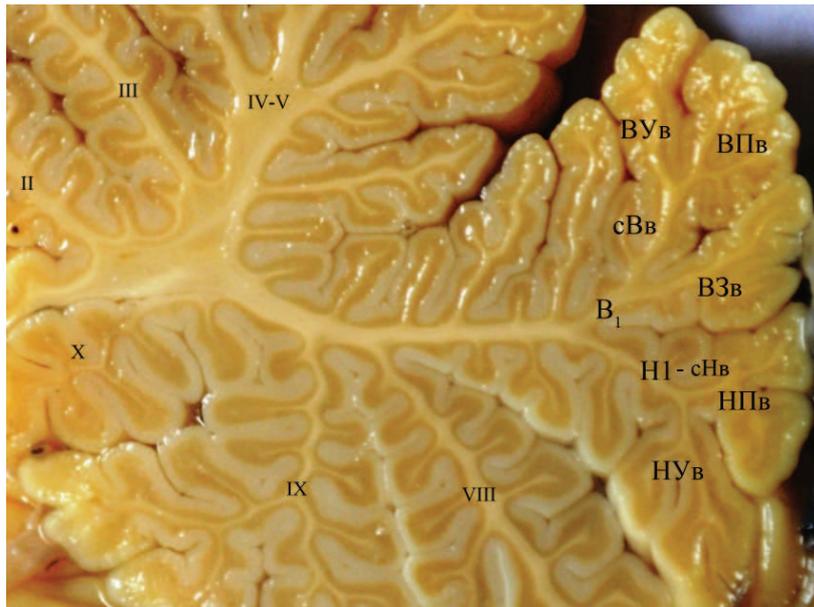


Рисунок 1 – Вариант строения неocerebellума: главный ствол разделяется на верхнюю (V_1) и нижнюю (H_1) ветви первого порядка. V_1 делится на ветви второго порядка: верхнюю заднюю ветвь (V_{3v}) и собственно верхнюю ветвь ($сВв$). Последняя разделяется на верхнюю угловую ($ВУв$) и верхнюю поверхностную ($ВПв$) ветви. H_1 продолжается как собственно нижняя ветвь ($сНв$) и делится на нижнюю угловую ($НУв$) и нижнюю поверхностную ($НПв$). Римскими цифрами обозначены доли червя.

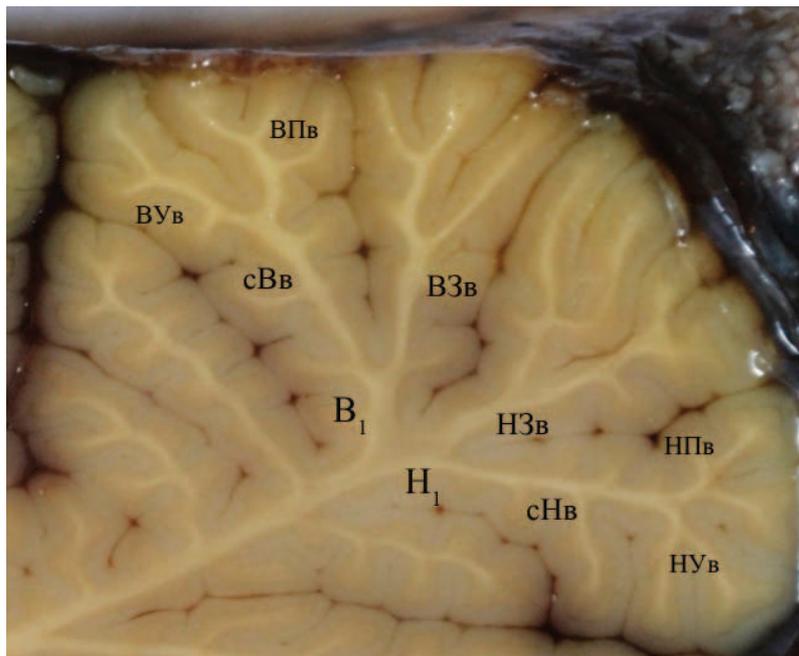


Рисунок 2 – Вариант строения неocerebellума: главный ствол разделяется на верхнюю (V_1) и нижнюю (H_1) ветви первого порядка. V_1 делится на ветви второго порядка: верхнюю заднюю ветвь (V_{3v}) и собственно верхнюю ветвь ($сВв$). H_1 делится на нижнюю заднюю ветвь ($НЗв$) и собственно нижнюю ветвь ($сНв$). Остальные обозначения – как на рисунке 1.

стинки белого вещества значительно уменьшается. Ствол $ВВ$ до разделения на дочерние ветви может иметь разную длину, на нем, полностью или частично, лежит собственный ли-

сток серого вещества. Обе дочерние ветви, как правило, отклоняются от оси $ВВ$.

Собственно верхняя ветвь ($сВВ$), в свою очередь, делится на две ветви третьего по-

рядка: она продолжается в верхнюю угловую ветвь и отдает в сторону свободной поверхности верхнюю поверхностную ветвь. Верхняя угловая ветвь заканчивается в верхнем углу неocerebellума – месте перехода его свободной поверхности в верхнюю. Верхняя поверхностная ветвь образует часть свободной поверхности неocerebellума.

Верхняя задняя ветвь (ВЗВ) отходит от ВВ под углом, большим, чем у сВВ, и её ось часто лежит параллельно оси главного ствола. ВЗВ, так же, как и сВВ, формирует часть свободной поверхности неocerebellума.

НВ ближе к поверхности делится на две конечные небольшие веточки: нижнюю угловую и нижнюю поверхностную, листки которых формируют соответственно нижний угол (переход свободной поверхности в нижнюю) и нижнюю часть свободной поверхности неocerebellума.

Второй вид (77 или 33,5%): НВ делится на две ветви второго порядка: собственно нижнюю и нижнюю заднюю ветви.

НВ до разделения имеет различную длину и собственные листки серого вещества. Она продолжается в собственно нижнюю ветвь (сНВ) и отдает кзади, под углом, близким к прямому, нижнюю заднюю (НЗВ) ветвь.

Собственно нижняя ветвь, в свою очередь, делится на ветви третьего порядка – нижнюю угловую и нижнюю поверхностную.

Нижняя задняя ветвь заканчивается двумя листками или маленькими поверхностными веточками.

ВВ в мозжечках этого вида строения без разделения на дочерние ветви заканчивается в верхнем углу дольки как верхняя угловая ветвь, отдавая в сторону свободной поверхности верхнюю поверхностную ветвь.

Третий вид (30 или 13,0%): ВВ делится на три поверхностные ветви. Первая, проксимальная – собственно верхняя ветвь, вторая – верхняя задняя и третья, наиболее дистальная – задняя.

В 8 наблюдениях (26,7% от общего количества объектов данного вида) все три дочерние ветви отходят от материнской ветви одновременно. В большинстве наблюдений ВВ сначала отдает заднюю ветвь и затем делится на собственно верхнюю и верхнюю заднюю ветви (17, или 56,7%). Наконец, у 5 объектов (или 16,7%) ВВ разделяется на собственно

верхнюю и общее начало верхней задней и задней ветвей.

Четвертый вид (57, или 24,8%): обе ветви ГС делятся, каждая – на две дочерние: ВВ – на собственно верхнюю и верхнюю заднюю; нижняя – на нижнюю заднюю и собственно нижнюю ветви (рис. 2). Верхняя задняя ветвь может быть «зеркально» похожа на нижнюю заднюю ветвь.

Пятый вид (9, или 3,9%): все три ветви ГС первого порядка – ВВ, НВ и ЗВ – расходятся без последующего деления на ветви второго порядка. Ближе к поверхности они отдают мелкие дочерние ветви, листки которых формируют свободную поверхность.

Шестой вид (20, или 8,7%) отличается от пятого тем, что ВВ разделяется на две, собственно верхнюю и верхнюю заднюю, ветви. Седьмой вид (3, или 1,3%) отличается от пятого тем, что ЗВ дает начало двум – задней верхней и задней нижней – ветвям.

Верхняя поверхность неocerebellума формируется одной – тремя небольшими ветвями, скрытыми в глубине щели, разделяющей соседние дольки. Первая (проксимальная) и вторая (промежуточная) ветви всегда отходят от главного ствола, третья (дистальная) или так же отходит от главного ствола (рис. 1, 2, 3), или начинается от верхней ветви (66, или 28,7% наблюдений) (рис. 4). Ветви могут отсутствовать вовсе. Тогда на их месте лежат только листки различной величины.

Структура нижней поверхности неocerebellума более однородна, чем верхней. На ней встречаются от двух до семи листков и небольших поверхностных веточек; первые четыре лежат на главном стволе, а пятый и последующие – на его нижней ветви. В пяти наблюдениях одна крупная ветвь начиналась от ГС или Н1 и своей вершиной достигала свободной поверхности.

Обсуждение

Приведенные выше данные позволяют сформулировать определенные закономерности строения и индивидуальной изменчивости неocerebellума червя мозжечка человека.

В основе строения десяти долек коры мозжечка лежат девять ветвей, отходящих от его белого тела [1, 12]. Все дольки неocerebellума образованы одной общей ветвью бело-

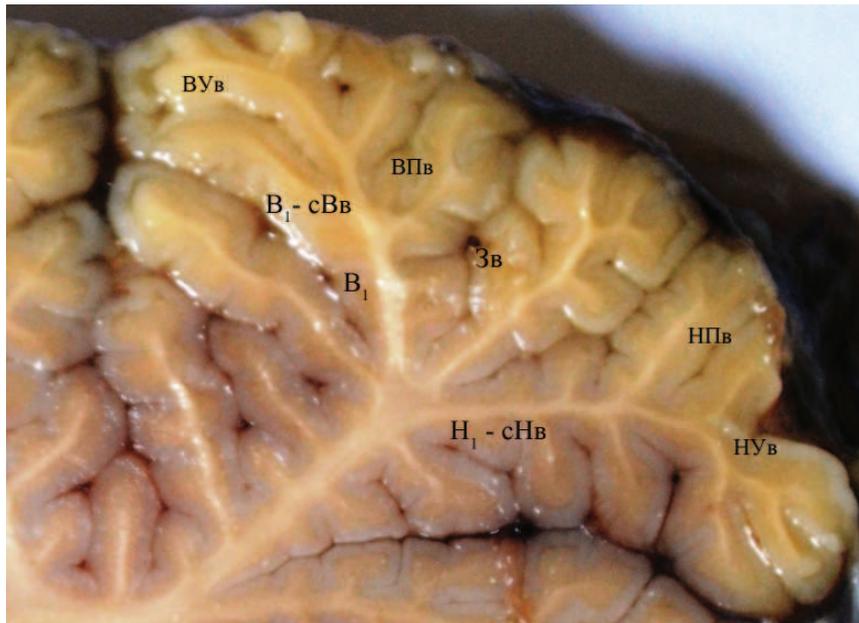


Рисунок 3 – Вариант строения неocerebellума: главный ствол разделяется на три ветви первого порядка: верхнюю (V_1) заднюю (Z_1) и нижнюю (H_1). Остальные обозначения – как на рисунках 1 и 2.

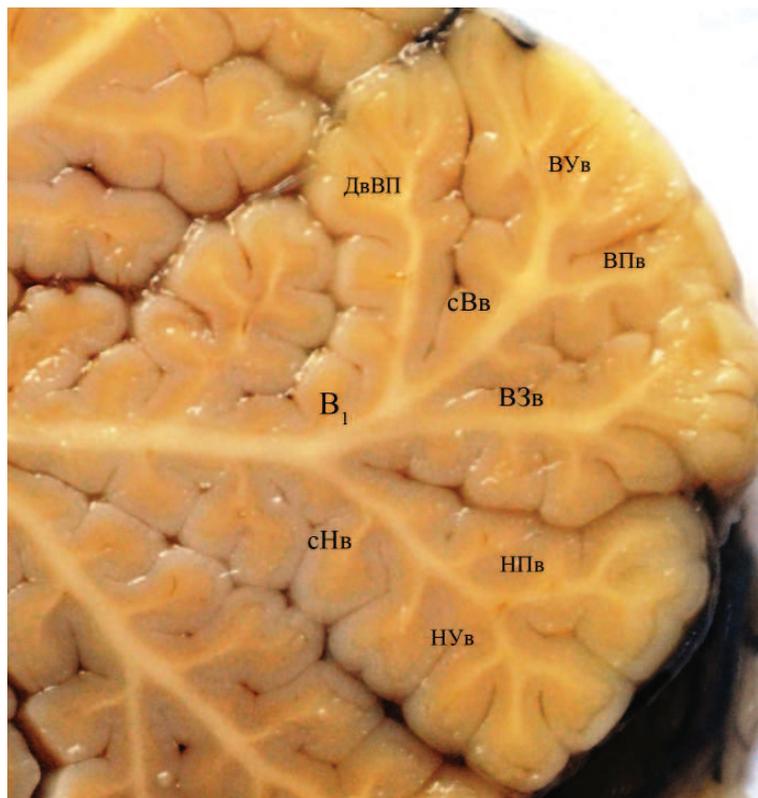


Рисунок 4 – Вариант строения неocerebellума: дистальная ветвь скрытой поверхности (ДвВП) отходит от верхней ветви главного ствола. Остальные обозначения – как на рисунках 1, 2 и 3.

го вещества – пятой, если считать от верхнего (или переднего) мозгового паруса [12]. Характер её деления позволяет выделить два типа строения мозжечка: ветвь делится на две или три части – ветви первого порядка, которые в

свою очередь являются структурной основой двух или трёх долек. Эти основные дольки разделены наиболее глубокими щелями: одна глубокая щель разделяет верхнюю (VI) и нижнюю (VII) дольки (первый тип строения); или

две одинаково глубокие щели разделяют три дольки (*declive – folium – tuber*) (второй тип строения).

Ветви первого порядка в определенной последовательности делятся на дочерние ветви второго, затем третьего порядка и мелкие конечные поверхностные веточки. Одна из дочерних ветвей, как правило, является продолжением материнской ветви. Переход верхней ветви первого порядка в собственно верхнюю ветвь определяется по месту отхождения дистальной ветви верхней скрытой поверхности или верхней задней ветви. Переход нижней ветви в собственно нижнюю ветвь – по отхождению нижней задней ветви. Когда нижняя задняя ветвь отсутствует (первый, третий, пятый – седьмой виды строения), собственно нижняя ветвь отходит непосредственно от ГС (рис. 1, 4).

Верхняя ветвь формирует дистальную часть верхней скрытой поверхности неocerebellума и верхнюю половину его свободной поверхности. Нижняя ветвь – соответственно дистальную часть нижней поверхности неocerebellума и нижнюю половину его свободной поверхности. Задняя – небольшой участок свободной поверхности в месте перехода верхней поверхности в нижнюю.

ВВ образует три ветви второго порядка (собственно верхнюю, верхнюю заднюю и заднюю), НВ – две (собственно нижнюю и нижнюю заднюю) ветви. Всего ветвей второго порядка может быть три (первый, второй, пятый виды строения, 52% наблюдений), или четыре (третий, четвертый, шестой и седьмой виды, 48% наблюдений).

В структуре неocerebellума можно выделить постоянные и непостоянные ветви. Две ветви – собственно верхняя и собственно нижняя – являются постоянными ветвями второго порядка. Их дочерние ветви третьего порядка, соответственно верхние и нижние угловые и поверхностные ветви, также являются постоянными.

Принципиальным вопросом является расположение дольки *folium* по отношению к другим долькам. Она связывает верхние полулунные дольки полушарий. По принятой в номенклатуре классификации листок червя обозначается как долька VII А, что указывает на её анатомическое единство с долькой *tuber* (VII В). По нашим данным, такое взаимоот-

ношение долек встречается чаще других (58% наблюдений) – при втором и четвертом видах строения. В 28% наблюдений ветвь, формирующая эту дольку, отходит от верхней ветви ГС (первый и третий виды), следовательно, в этом случае листок червя демонстрирует сродство к дольке *declive* (VI) и может быть обозначен как (VI В). Еще в два раза меньше наблюдений (второй тип деления ГС, 14%), когда все три дольки начинаются отдельными ветвями белого вещества. Этот вариант строения хорошо укладывается в историческую классификацию (*declive – folium – tuber*), но его труднее описать с использованием цифр (например, (VI-VII)^{А, В, С}). По данным [12], полученным по результатам анализа 43 аутопсий, в 19 (47,5%) наблюдениях *folium* лежал самостоятельно, в 17 (42,5%) – начинался от дольки *tuber*, и в двух наблюдениях – от дольки *declive*. На такое распределение, возможно, повлиял небольшой объем выборки.

Анализ литературных данных показывает, что индивидуальная изменчивость мозжечка в целом и неocerebellума в частности ранее детально не изучались, т.к. в доступной обзорной литературе, как классической, так и последних лет, нет ссылок на подобные исследования, так же, как и не нашли они отражение в посвященном мозжечку разделе анатомической терминологии [2]. Также очень мало анатомических терминов используется для описания строения мозжечка. Вид червя мозжечка на сагиттальном срезе носит поэтическое название «древа жизни» (*arbor vitae*), включенный в последнюю редакцию анатомической терминологии [2]. Сердцевина мозжечка – его белое вещество, состоит из центральной части – белого тела и отходящих от него белых пластинок (*laminae albae*), заканчивающихся листками серого вещества. Последние по-разному выглядят на горизонтальных и фронтальных срезах, но на сагиттальных однозначно напоминают ветви дерева.

Заключение

Исследование вариантной анатомии долек VI-VII (*declive, folium, tuber*) позволило установить закономерности организации неocerebellума червя мозжечка человека:

Дольки VI-VII образуются одной общей ветвью белого тела мозжечка, которая в 86%

случаев делится на две (I-й тип ветвления), а в 14% случаев на три (II-й тип ветвления) ветви первого порядка – верхнюю, нижнюю и заднюю.

Ветви первого порядка делятся на три (52%) или четыре (48%) ветви второго порядка. Можно выделить постоянные и непостоянные ветви второго порядка. Постоянные ветви второго порядка делятся на ветви третьего порядка.

Характер ветвления дочерних ветвей определяет взаимное расположение долек: долька VII A (folium) лежит вместе с долькой VII B (tuber) в 58%, с declive (VI) – в 28%; все три дольки начинаются отдельными ветвями белого вещества, то есть лежат самостоятельно – в 14%.

Литература

1. Калиниченко, С. Г. Кора мозжечка / С. Г. Калиниченко, П. А. Мотавкин. – М. : Наука, 2005. – 320 с.
2. Международная анатомическая терминология (с официальным списком русских эквивалентов). Terminologia Anatomica / под ред. Л. Л. Колесникова. – М. : Медицина, 2003. – 424 с.
3. Fitzpatrick, L. E. Cognitive and emotional deficits in chronic alcoholics: a role for the cerebellum? / L. E. Fitzpatrick, S. F. Crowe // Cerebellum. – 2013 Aug. – Vol. 12, N 4. – P. 520-533.
4. The role of the cerebellum in the pathogenesis of cortical myoclonus / C. Ganos [et al.] // Mov. Disord. – 2014 Apr. – Vol. 29, N 4. – P. 437-443.
5. Crossed cerebro-cerebellar atrophy with Dyke Davidoff Masson syndrome / H. A. Algahtani [et al.] // Neurosciences (Riyadh). – 2014 Jan. – Vol. 19, N 1. – P. 52-55.
6. Cerebellar seizures / S. Boop [et al.] // J. Neurosurg. Pediatr. – 2013 Sep. – Vol. 12, N 3. – P. 288-292.
7. O'Halloran, C. J. The cerebellum and neuropsychological functioning: a critical review / C. J. O'Halloran, G. J. Kinsella, E. Storey // J. Clin. Exp. Neuropsychol. – 2012. – Vol. 34, N 1. – P. 35-56.
8. Stoodley, C. J. Distinct regions of the cerebellum show gray matter decreases in autism, ADHD, and developmental dyslexia / C. J. Stoodley // Front. Syst. Neurosci. – 2014 May. – Vol. 8. – P. 92.
9. Muratori, F. Autism and cerebellum. An unusual finding with MRI / F. Muratori, A. Cesari, C. Casella // Panminerva Med. – 2001 Dec. – Vol. 43, N 4. – P. 311-315.
10. A probabilistic MR atlas of the human cerebellum / J. Diedrichsen [et al.] // Neuroimage. – 2009 May. – Vol. 46, N 1. – P. 39-46.
11. Маргорин, Е. М. Индивидуальная анатомическая изменчивость организма человека / Е. М. Маргорин. – М., 1975. – 215 с.
12. Степаненко, А. Ю. Структурная организация и вариантная анатомия белого вещества червя мозжечка человека / А. Ю. Степаненко // Медицина сьогодні і завтра. – 2011. – № 3. – С. 5-10.
13. Cerebellar vermis: topography and variations / R. F. M. Bispo [et al.] // Int. J. Morphol. – 2010. – Vol. 28, N 2. – P. 439-443.

Поступила 19.06.2014 г.

Принята в печать 05.08.2014 г.

Сведения об авторах:

Степаненко А.Ю. – к.м.н., доцент, и.о.заведующего кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Харьковского национального медицинского университета, Украина;

Марьенко Н.И. – аспирант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Харьковского национального медицинского университета, Украина.

Адрес для корреспонденции: Украина, 61022, г. Харьков, пр-т Ленина, 4, Харьковский национальный медицинский университет, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии. Тел.: +38 067-37-718-44, e-mail: stepanenko@3g.ua – Степаненко Александр Юрьевич.

МИКРОБИОЦЕНОЗ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА И СОДЕРЖАНИЕ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ В МИКРОБНО-ТКАНЕВОМ КОМПЛЕКСЕ КРЫС

ШЕЙБАК В.М., НИКОЛАЕВА И.В., ПАВЛЮКОВЕЦ А.Ю.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

Микробно-тканевой комплекс формируется микроколониями бактерий и продуцируемых ими метаболитов, муцином, эпителиальными клетками слизистой оболочки и гликокаликсом. Муцин, секретируемый в верхних отделах кишечника, расщепляется, а аминокислоты реабсорбируются и сохраняются в энтероцитах, оказывая значительную метаболическую поддержку клеткам толстого кишечника и внутрикишечной микрофлоре.

Цель исследования - установить возможную корреляционную зависимость между количеством основных групп микроорганизмов в толстом кишечнике интактных крыс и содержанием свободных аминокислот и их азот-содержащих производных в микробно-тканевом комплексе толстого кишечника.

После декапитации белых крыс массой 140-160 г брали содержимое толстого кишечника для микробиологического исследования. Определение свободных аминокислот в микробно-тканевом комплексе толстого кишечника производили с помощью хроматографической системы Agilent 1100. Математическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica 6.0. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента корреляции (r) Спирмена.

Корреляционный анализ между количеством микроорганизмов и содержанием протеиногенных аминокислот и азот-содержащих метаболитов в микробно-тканевом комплексе толстого кишечника показал наличие положительной корреляционной зависимости в отношении только газообразующей флоры. Из 20 протеиногенных аминокислот положительно коррелировали 7 - лизин, триптофан, валин, метионин, серин, аргинин, аспарагин. Аналогичная корреляционная связь формируется между метаболитом гистидина (1 метилгистидином), серосодержащей аминокислотой – цистатионином и метаболитом аргинина – цитрулином.

Наибольшее число отрицательных корреляционных взаимосвязей выявлено при сравнении содержания лактобактерий, лактозонегативных энтеробактерий и концентраций отдельных протеиногенных аминокислот и их метаболитов. Популяция бифидобактерий корреляционно связана с количеством лизина.

Корреляционные зависимости характерны для аминокислот, в наибольшей степени участвующих в синтезе гликокаликса (треонин, серин), обеспечивающих поступление в циркуляцию биологически важных биорегуляторов (ароматические аминокислоты, триптофан, аргинин, аланин), аспарагином, метионином, изолейцином, а также лизином (и его основным метаболитом α -аминоадипиновой кислотой а также аминотрикарбоновыми кислотами).

Ключевые слова: микробиоценоз, толстый кишечник, муцин, энтероциты, аминокислоты, крысы.

Abstract.

Microbial-tissue complex is formed by microcolonies of bacteria and metabolites produced by them, mucin, epithelial cells of the mucous membrane and the glycocalyx. Mucin secreted in the upper parts of the intestine splits and amino acids are reabsorbed and stored in enterocytes, providing significant metabolic support to the cells of the large intestine and intrainestinal microflora.

The aim of the study was to establish possible correlation between the number of major groups of microorganisms in the large intestine of the intact rats and the content of free amino acids and their nitrogen-containing derivatives in microbial-tissue complex of the colon.

After the white rats weighing 140-160 g decapitation, the content of the large intestine was taken for microbiological examination. Determination of free amino acids in the microbial-tissue complex of the colon was performed with

the help of Agilent 1100 chromatography system. Mathematical processing of the obtained data was carried out with Statistica 6.0 programme. Correlation analysis was made using the correlation coefficient (r) Spearman.

Correlation analysis between the number of microorganisms and the content of proteinogenic amino acids and their nitrogen-containing metabolites in microbial-tissue complex of the large intestine has shown, that there is a positive correlation only with respect to the gassing of microflora. Among 20 proteinogenic amino acids positive correlation with the main representatives of the biotope occurs in respect to 7 amino acids: lysine, valine, tryptophan, methionine, serine, arginine and asparagin. A similar correlation is formed between histidine metabolite (1 methylhistidine), sulfur-containing amino acid - cystathionine and arginine metabolite – citrulline.

The greatest number of negative correlation relationships has been revealed by comparing the content of lactobacilli, lactose-negative enterobacteria and proteinogenic amino acids concentrations in the enterocytes. Population of bifidobacteria correlates with the amount of lysine.

Correlations are characteristic of amino acids most frequently involved in the synthesis of the glycocalyx (threonine, serine) and providing a flow of circulating biologically important bioregulators (aromatic amino acids, tryptophan, arginine, alanine), asparagin, methionine, isoleucine and also lysine (and its major metabolite α -amino adipinic acid as well as aminobutyric acids).

Key words: microbiocenosis, large intestine, mucin, enterocytes, amino acids, rats.

Микробно-тканевой комплекс формируется микроколониями бактерий и продуцируемых ими метаболитов, муцином, эпителиальными клетками слизистой оболочки и гликокаликсом. Морфологическую основу и метаболическую адекватность обеспечивают клетки стромы слизистой оболочки: фибробласты, лейкоциты, лимфоциты, нейроэндокринные клетки, клетки микроциркуляторного русла, между которыми и колониями микроорганизмов имеется тесная взаимосвязь [1]. Дефицит ведущих микроорганизмов биопленки - бифидобактерий и лактобактерий, приводит к дестабилизации микробиоценоза в целом. В результате повышения проницаемости кишечной стенки ухудшается ее барьерная функция. Показана положительная корреляция между состоянием слизистой оболочки (воспаление, дистрофия, нарушение слизистого слоя) и контаминированием ее энтеробактериями, среди которых преобладают протей и биовары лактозонегативных эшерихий [2].

Муцины — сложные биополимеры гликопротеиновой природы, в которых олигосахариды, составляющие до 50-80% молекулярной массы, через O-гликозидную связь связаны с гидроксигруппами серина или треонина белковых субъединиц. Муцины имеют высокое содержание пролина необходимое, для формирования специфической конформации, способной связать сотни углеводных цепочек. Кроме того, муцины содержат большое количество остатков цистеина. Доступность

треонина, серина и цистеина существенно влияет на продукцию муцина [3, 4].

Согласно современным представлениям, муциновый слой является, с одной стороны, защитой от условно-патогенных микроорганизмов, с другой - питательной средой для сапрофитных видов, в первую очередь бифидо-, лактобактерий и некоторых других. Сапрофиты находятся в сложных метаболических отношениях не только с гликокаликсом, но и с эпителиоцитами. Нарушение баланса в этих взаимоотношениях приводит к элиминации резидентной микрофлоры с поверхности слизистой оболочки и замещению ее энтеробактериями [5]. Муцин, секретируемый в верхних отделах кишечника, может расщепляться, а аминокислоты реабсорбируются и сохраняются в энтероцитах. Аминокислоты оказывают значительную метаболическую поддержку клеткам толстого кишечника и внутрикишечной микрофлоре.

Считается, что источниками аминокислот для энтероцитов толстого кишечника являются аминокислоты плазмы крови, а также синтезируемые кишечной микрофлорой. В исследования с использованием ^{15}N и ^{14}C показано, что от 1 до 20% циркулирующего в плазме и входящего в состав белков организма лизина синтезируется бактериями кишечника [6]. Источником треонина также в основном являются муцины. Кишечной микрофлорой в большом количестве синтезируются аргинин, триптофан, тирозин и цистеин, витамины (B,

К, Е, РР, Н), жирные кислоты, антиоксиданты (витамин Е, глутатион) [7].

Проведенный нами ранее анализ общего содержания свободных аминокислот и их азот-содержащих производных в плазме крови и энтероцитах толстого кишечника показал, что в энтероцитах суммарное количество аминокислот и азот-содержащих метаболитов примерно в 4,5 раза выше, чем в плазме ($15,0 \pm 1,0$ мкмоль/г против $3,4 \pm 0,16$ мкмоль/мл). Различия в содержании обусловлены более высоким содержанием азот-содержащих метаболитов аминокислот в энтероцитах (в 12 раз). Соединения, участвующие в формировании системы антиоксидантной защиты и синтезе сложных фосфолипидов, превышают их уровни в плазме в 10 и более раз. Так, концентрация таурина была выше, чем в плазме, в 14 раз, цистатионина - в 77 раз, этаноламина - в 45 раз, фосфоэтанолламина - в 26 раз и цистеиновой кислоты в 13 раз. Это предполагает, что наработка этих соединений может обеспечиваться поступлением предшественников из содержимого кишечника и, вероятно, в гораздо меньшей степени, за счет активного транспорта из плазмы крови. Ниже, чем в плазме, имели место концентрации орнитина и цитруллина, что, возможно, обусловлено их быстрым метаболизмом, с целью обеспечения адекватной скорости клеточной пролиферации. Содержание протеиногенных аминокислот в энтероцитах в 3,3 раза превышало содержание таковых в плазме крови ($9,6 \pm 0,69$ мкмоль/г против $2,9 \pm 0,16$ мкмоль/мл), при этом количество незаменимых аминокислот в энтероцитах толстого кишечника выше в 6,2 раза, тогда как заменимых только 2,6 раза. Это указывает на повышенную потребность энтероцитов в незаменимых аминокислотах, которые используются, главным образом, для синтеза белков. Как в плазме, так и в энтероцитах из заменимых аминокислот в наибольшей концентрации содержится аланин (602 ± 40 нмоль/мл и 1331 ± 47 нмоль/г, соответственно) [8].

Обеспеченность ключевыми аминокислотами (треонин, серин, цистеин, пролин) чрезвычайно важна для нормального синтеза муцина энтероцитами толстого кишечника. В настоящее время все более широкое применение находят лекарственные препараты, содержащие значительные количества отдельных аминокислот. Известно, что дополнительное

введение аминокислот стимулирует синтез муцина бокаловидными клетками толстого кишечника и, напротив, ограничение их доступности может способствовать снижению толщины муцинового слоя и защитного барьера кишечника [9]. Несмотря на важность данной проблемы, в доступной нам литературе мы не встретили исследований, посвященных взаимосвязи микробиоценоза толстого кишечника и аминокислотного спектра муцинового слоя.

Целью исследования явилось установление возможной корреляции между количеством основных групп микроорганизмов толстого кишечника интактных крыс и содержанием свободных аминокислот и их азот-содержащих производных в энтероцитах толстого кишечника.

Методы

После декапитации белых беспородных крыс массой 140-160 г, содержащихся на стандартном рационе вивария и имевших свободный доступ к питьевой воде, толстый кишечник вскрывали продольным разрезом (образцы содержимого кишечника (по одному от каждой крысы) собирали в стерильные флакончики, в которых они немедленно доставлялись в бактериологическую лабораторию), промывали стерильным физиологическим раствором, просушивали фильтровальной бумагой и осторожно снимали скарификатором муциновый слой и энтероциты. Бактериологическое исследование проводили по стандартной методике [10]. Для комплексного изучения аэробной и анаэробной микрофлоры по 0,1 мл из каждого разведения засеивали на питательные среды (трехкратно). В работе использованы эндо-агар (Fluka) – для энтеробактерий с нормальной ферментативной активностью и условно-патогенных лактозонегативных энтеробактерий, пластинчатый МПА (Conda ronadisa) – для определения аэробной флоры, Рагоза-агар (Fluka) – для лактобактерий, РСМ (OXOID) – для анаэробных (кlostридии), в том числе молочнокислых (бифидобактерии) бактерий, высокий столбик сахарного МПА – для банальных анаэробов (кlostридии) и оценки уровня микрофлоры с выраженным газообразованием. Посевы культивировали в течение 24–72 часов при температуре 37°C,

выделенные микроорганизмы идентифицировали по культуральным, морфологическим, тинкториальным и биохимическим свойствам. Подсчет каждой группы микроорганизмов в 1 грамме фекалий проводили по формуле $M=N*10^{n+1}$; где M – число микроорганизмов в 1 грамме, N – количество колоний выросших на поверхности пластинчатого агара и в глубине высокого столбика, n – степень разведения материала. Окончательный результат количественного содержания бактерий в грамме фекалий выражали как lg КОЕ/г. Среднее значение, полученное из образцов, взятого от одного животного, использовали для расчета статистических показателей в группе [10].

Количественная и качественная идентификация свободных аминокислот и их дериватов проводилась с помощью хроматографической системы Agilent 1100 с 4-градиентной системой подачи растворителя. Условия определения: колонка Zorbax XDB C18, 3,5 мкм, 2,1x150 мм; подвижная фаза: 0,1 М ацетатный буфер pH 6,8 /ацетонитрил. В качестве биологического материала

использовали хлорнокислые экстракты эпителия и содержимого толстого кишечника, которые вводили в хроматограф после предколоночной деривации с о-фталевым альдегидом и 0,3% 3-меркаптопропионовой кислотой (ОРА-3МРА) – для первичных аминогрупп и флюоренилметилкарбонилхлоридом (ФМОС) – для вторичных. Скорость потока 0,2 мл/мин, температура колонки 35°C. Ошибка количественного определения концентраций аминокислот методом обращеннофазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) составляет $\pm 2\%$ [11]. Типичная хроматограмма аминокислот в пробах представлена на рисунке 1. Элюируемые пики свободных аминокислот и их производных в хлорнокислом экстракте микробно-тканевого комплекса толстого кишечника крысы расшифрованы в таблице 1.

Математическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica 6.0. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициентов корреляции (r) Спирмена.

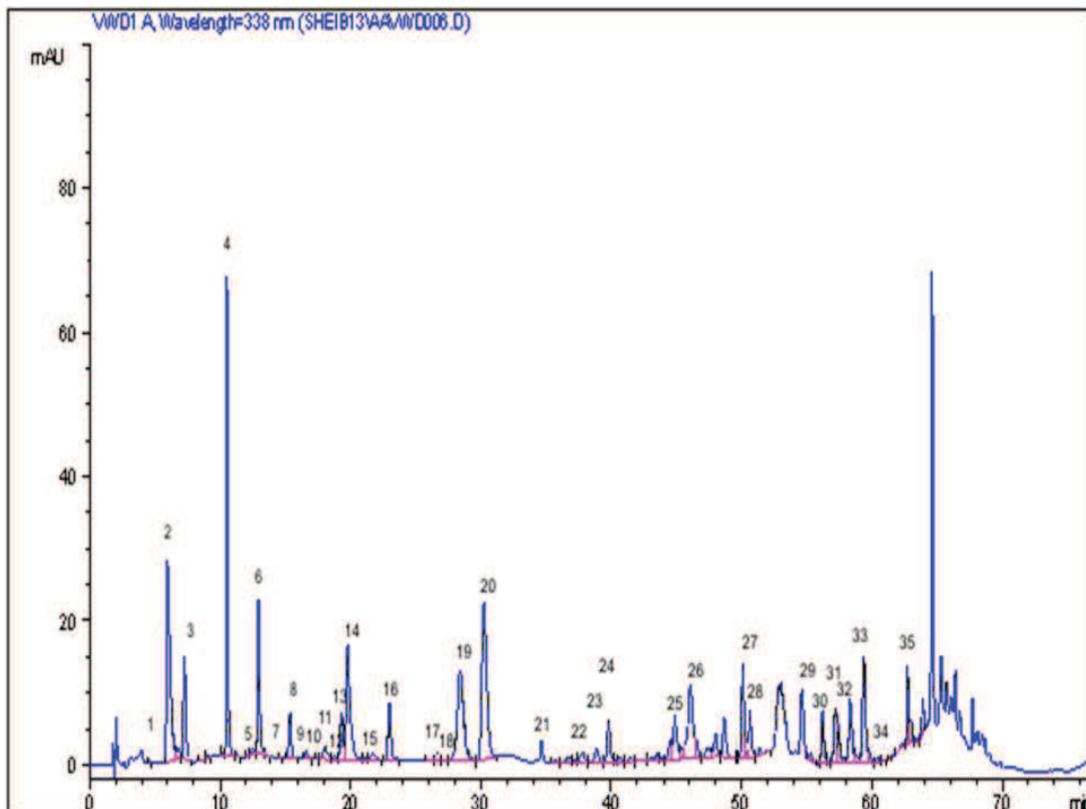


Рисунок 1 – Хроматограмма свободных аминокислот и их производных микробно-тканевого комплекса толстого кишечника крысы. Расшифровка пиков представлена в таблице 5.

Таблица 1 – Элюируемые пики свободных аминокислот и их производных в хлорнокислом экстракте микробно-тканевого комплекса толстого кишечника крысы

№ пика	Время (мин)	Количество (нмоль/г)	Соединение
1	4,540	5,04	Цистеиновая кислота
2	7,255	701	Аспарагиновая кислота
3	9,091	266	Глутатион
4	10,511	1210	Глутаминовая кислота
5	12,202	27,3	Аспарагин
6	12,933	1096	Серин
7	14,667	2,44	α -аминоадипиновая кислота
8	15,331	750	Глутамин
9	16,601	136	Гистидин
10	17,472	2,36	3-метилгистидин
11	18,017	1223	Глицин
12	18,779	304	Фосфаэтаноламин
13	19,308	449	Треонин
14	21,201	36,6	1-метилгистидин
15	21,709	98,2	Цитруллин
16	22,960	482	Аргинин
17	26,060	16,2	Аминосерин
18	26,858	33,2	В-аланин
19	28,396	1455	Аланин
20	30,216	3317	Таурин
21	35,692	33,4	β -аминомасляная кислота
22	37,221	27,5	γ -аминомасляная кислота
23	39,770	349	Тирозин
24	41,443	45,4	α -аминомасляная кислота
25	44,875	617	Этаноламин
26	46,048	1,00	Стандарт - δ -аминовалериановая кислота
27	50,064	555	Валин
28	50,634	302	Метионин
29	51,338	126	Цистотионин
30	55,082	33,6	Триптофан
31	56,195	427	Фенилаланин
32	57,280	297	Изолейцин
33	58,325	345	Гидроксизин
34	59,346	769	Лейцин
35	61,420	20,5	Орнитин
36	62,710	610	Лизин

Результаты и обсуждение

Корреляционный анализ между количеством микроорганизмов (lg КОЕ/г) и содержанием протеиногенных аминокислот в муциновом слое и энтероцитах толстого кишечника показал, наличие положительной корреляционной зависимости в отношении только газообразующей микрофлоры (кlostридии, бактероиды, протеи и пр.). Показано, что присутствие в среде аспарагиновой кислоты, серина, валина, аргинина, метионина, триптофана

и лизина положительно коррелирует с наличием в биотопе газообразующей флоры ($r=0,86-0,87$) (табл. 2).

Известно, что при обогащении среды свободными аминокислотами возрастает количество биомассы в результате неспецифической стимуляции всех метаболических потоков. В отношении эшерихий ростостимулирующими аминокислотами являются гистидин, треонин, лейцин, тирозин и триптофан. В зависимости от качественного состава среды, аминокислоты могут быть источниками как азота, так и углерода [12]. Таким образом,

Таблица 2 – Положительные корреляции между популяциями микроорганизмов и содержанием свободных аминокислот в микробно-тканевом комплексе толстого кишечника

Микроорганизмы, lg(КОЕ/г) Ме(25; 75%) (n=8)	Протеиногенные аминокислоты, нмоль/г Ме(25; 75%) (n=8)	Коэффициент r Спирмена
Газообразующая флора 9,0(8,0; 9,0)	Аспарагиновая кислота 467(456; 690)	0,86
	Серин 811(720; 1034)	0,87
	Аргинин 378 (340; 495)	0,87
	Валин 393(357; 527)	0,87
	Метионин 219(205; 279)	0,87
	Триптофан 31,2(22,8; 35,2)	0,87
	Лизин 484(437; 558)	0,87

Таблица 3 – Положительные корреляции между количеством основных групп микроорганизмов и содержанием азот-содержащих метаболитов аминокислот в микробно-тканевом комплексе толстого кишечника

Микроорганизмы, lg(КОЕ/г) Ме(25; 75%) (n=8)	Производные аминокислот, нмоль/г Ме(25; 75%) (n=8)	Коэффициент r Спирмена
Газообразующая флора 9,0(8,0; 9,0)	Цистатионин 100(63,2; 116)	0,87
	1-метилгистидин 18,4(9,06; 27,78)	0,87
	Цитруллин 81,9(70,7; 100,9)	0,87

аминокислотный спектр микробиоты в просвете кишечника может оказывать влияние на скорость синтеза отдельных белков муцина.

Нами показано, что из 20 протеиногенных аминокислот положительная корреляция с представителями биотопа имеет место в отношении 7, среди которых лизин, триптофан, валин, метионин являются незаменимыми для макроорганизма аминокислотами. Одновременно, серин является источником гидроксильных групп, что позволяет протеинам активно участвовать в реакциях конъюгации, а аргинин, одна из наиболее активно продуцируемых энтерокитами аминокислот, является источником аутокринного и паракринного регулятора NO. В свою очередь, аспарагин является донором азота в синтезе азотистых оснований, необходимых для образования нуклеиновых кислот. Накопление этих аминокислот в муциновом слое позволяет предположить, что их источником является повышенная выработка вышеуказанными представителями биотопа толстого кишечника.

Анализ корреляционных связей между представителями микробиоценоза и количеством азот-содержащих метаболитов

аминокислот выявил наличие положительной корреляционной связи газообразующих микроорганизмов и метаболита гистидина (1-метилгистидин, $r=0,87$). Аналогичная корреляционная связь формируется между газообразующей флорой и серосодержащей аминокислотой цистатионин, а также метаболитом аргинина – цитруллином (табл. 3).

Отрицательная корреляционная связь обнаружена между количеством бифидобактерий и концентрацией в микробно-тканевом комплексе лизина ($r=-0,75$). Подобная зависимость наблюдается в отношении лактозонегативных энтеробактерий. Однако наибольшее число отрицательных корреляционных взаимосвязей выявлено при сравнении содержания лактобактерий и концентраций отдельных протеиногенных аминокислот (табл. 4). Отрицательная корреляция наблюдается не только в отношении ароматических аминокислот фенилаланина и тирозина, но и аминокислот с разветвленной углеродной цепью (лейцин, изолейцин, валин), а также аргинина и метионина. Показано, что присутствие в среде комбинации валина, аргинина, глутамата стимулирует рост и развитие пробиотической микрофлоры [13].

Таблица 4 – Отрицательные корреляции между количеством основных групп микроорганизмов и содержанием свободных аминокислот в микробно-тканевом комплексе толстого кишечника

Микроорганизмы, lg(КОЕ/г) Me(25; 75%) (n=8)	Протеиногенные аминокислоты, нмоль/г Me(25; 75%) (n=8)	Коэффициент r Спирмена
Бифидобактерии 10,6(10,4; 11,1)	Лизин 484(437; 558)	-0,75
Лактобактерии 10,3(10,2; 10,4)	Аргинин 378(340; 495)	-0,75
	Валин 393(357; 527)	-0,89
	Метионин 219(205; 279)	-0,92
	Изолейцин 237(202; 293)	-0,86
	Тирозин 285(239; 345)	-0,82
	Фенилаланин 369(296; 417)	-0,86
	Лейцин 667(571; 748)	-0,86
Банальные анаэробы (клостридии) 10,2(9,9; 10,4)	Триптофан 31,2(22,8; 35,2)	-0,75
	Метионин 219(243±21)	-0,75
Лактозонегативные энтеробактерии 7,0(5,6; 7,6)	Аспарагиновая кислота 467(456; 690)	-0,79
	Лизин 484(437; 558)	-0,86
	Аланин 1322(1216; 1454)	-0,89
	Тирозин 285(239; 345)	-0,97
	Глутаминовая кислота 885(827; 1120)	-0,82
Газообразующая флора 9,0(8,0; 9,0)	Треонин 474(407; 843)	-0,87

В то же время популяция лактозонегативных энтеробактерий метаболически и функционально связана с большим спектром аминокислот в муциновом слое. Отрицательная корреляция имела место в отношении глутамата, аспарагина, аланина и тирозина (табл. 4).

Содержание в микробно-тканевом комплексе триптофана и метионина отрицательно коррелирует с количеством банальных анаэробов ($r=-0,75$), а треонина с количеством газообразующих микроорганизмов ($r=-0,87$) (табл. 4).

Отрицательная корреляционная связь обнаружена между количеством энтеробактерий, газообразующих микроорганизмов и концентрацией азот-содержащих метаболитов аминокислот. Лактозопозитивные эшерихии отрицательно коррелировали с орнитинном, тогда как основные корреляционные взаимосвязи лактозонегативных энтеробактерий обнаруживались с гидроксизизином ($r=-0,79$ и $-0,85$; соответственно) (табл. 5).

Микроорганизмы с выраженным газообразованием (клостридии, бактероиды, протеи и пр.) отрицательно коррелировали с основным метаболитом лизина (α -аминоадипиновая кислота) и аминокислотами (табл. 5). Интересно, что количество только газообразующей флоры отрицательно коррелирует с концентрацией в микробно-тканевом комплексе этаноламина и 3-метилгистидина ($r=-0,87$). Этаноламин является биологически активным соединением и метаболитом, обеспечивающим, с одной стороны, связь обмена аминокислот и спиртов, а с другой - участвующим в формировании фосфолипидного бислоя плазматических мембран [14].

Заключение

Таким образом, проведенный корреляционный анализ между концентрациями свободных протеиногенных аминокислот, азот-содержащими метаболитами аминокислот микробно-тканевого комплекса толстого

Таблица 5 – Отрицательные корреляции между количеством основных групп микроорганизмов и содержанием азот-содержащих метаболитов аминокислот в микробно-тканевом комплексе толстого кишечника

Микроорганизмы, Ig(KOE/r) Me(25; 75%) (n=8)	Производные аминокислот, нмоль/г Me(25; 75%) (n=8)	Коэффициент r Спирмена
<i>Escherichia coli</i> лактозоположительная 7,3 (6,77; 7,70)	Орнитин 23,4(15,2; 38,7)	-0,79
Лактозонегативные энтеробактерии 7,0 (5,60; 7,65)	Гидроксилизин 339(322; 345)	-0,85
Газообразующая флора 9,0 (8,0; 9,0)	б-аминоадипиновая кислота 2,42(2,06; 3,18)	-0,87
	Орнитин 23,4(15,2; 38,7)	-0,87
	г-аминомасляная кислота 43,9(33,9; 66,5)	-0,87
	б-аминомасляная кислота 37,9(22,0;61,8)	-0,87
	Этаноламин 1136(661; 1565)	-0,87
	3-метилгистидин 5,07(2,36; 5,49)	-0,87

кишечника крыс и основными представителями биотопа, формирующими микробиоценоз толстого кишечника, выявил наличие определенного числа как положительных, так и отрицательных взаимосвязей. Корреляционные зависимости характерны для аминокислот, в наибольшей степени участвующих в синтезе гликокаликса (треонин, серин), обеспечивающих поступление в циркуляцию биологически важных биорегуляторов (ароматические аминокислоты, триптофан, аргинин, аланин), аспарагином, метионина, изолейцином, а также лизином (и его основным метаболитом - α -аминоадипиновой кислотой, а также аминокислотами). Важно отметить связь между эшерихиями с нормальной функциональной активностью и орнитином, одной из аминокислот-предшественников полиаминов, соединений, обеспечивающих адекватную скорость клеточной пролиферации, чрезвычайно важной для формирования устойчивой структуры микробно-тканевого комплекса.

Литература

1. A molecular view of the intestinal ecosystem / E. E. Vanhan [et al.] // *Cur. Issues Intest. Microbiol.* – 2001 Mar. – Vol. 1, N 1. – P. 1-12.
2. Кучумова, С. Ю. Физиологическое значение кишечной микрофлоры / С. Ю. Кучумова [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2011. – Т. 21, № 5. – С. 17-27.
3. Kim, Y. S. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress / Y. S. Kim, S. B. Ho // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2010 Oct. – Vol. 12, N 5. – P. 319-330.
4. Intestinal mucin dynamics: response of broiler chicks and White Pekin ducklings to dietary threonine / N. L. Horn [et al.] // *Poult Sci.* – 2009 Sep. – Vol. 88, N 9. – P. 1906-1914.
5. Intestinal epithelial responses to enteric pathogens: effects on the tight junction barrier, ion transport and inflammation / J. Berke [et al.] // *Gut.* – 2003. – Vol. 52. – P. 439-451.
6. Dietary threonine restriction specifically reduces intestinal mucin synthesis in rats / M. Faure [et al.] // *J Nutr.* – 2005 Mar. – Vol. 135, N 3. – P. 486-491.
7. Channelling of arginine in NO and polyamine pathways in colonocytes and consequences / F. Blachier [et al.] // *Front Biosci.* – 2011 Jan. – Vol. 16. – P. 1331-1343.
8. Свободные аминокислоты плазмы и энтероцитов толстого кишечника: общее и различие / В. М. Шейбак [и др.] // *Вопросы экспериментальной и клинической физиологии* : сб. науч. тр., посвящ. 100-летию со дня рождения Аринчина Николая Ивановича. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – С. 324-327.
9. Metges, C. C. Contribution of microbial amino acids to amino acid homeostasis of the host / C. C. Metges // *J Nutr.* – 2000 Jul. – Vol. 130, N 7. – P. 1857-1864.
10. Газиумарова, Л. Д. Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника : инструкция по применению / Л. Д. Газиумарова, Л. П. Титов, Н. Л. Ключко. – Минск, 2010. – 16 с.
11. Дорошенко, Е. М. Методологические аспекты и трудности анализа свободных (физиологических) аминокислот и родственных соеди-

- нениях в биологических жидкостях и тканях / Е. М. Дорошенко // Аналитика РБ – 2010 : сб. тез. докл. Респ. науч. конф. по аналит. химии с междунар. участием, Минск, 14–15 мая 2010 г. – Минск, 2010. – С. 126.
12. Любецкая, А. В. Применение потоковой модели для изучения метаболизма *Escherichia coli* / А. В. Любецкая, Л. И. Рубанов, М. С. Гельфанд // Биохимия. – 2006. – Т. 71, № 11. – С. 1544-1549.
13. Белоусова, Е. А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника: взгляд на проблему / Е. А. Белоусова // Фарматека. – 2009. – № 2. – С. 8-16.
14. Turnover of phosphocholine and phosphoethanolamine in ether-phospholipids of Krebs II ascite cells / A. Tammer [et al.] // Lipids. – 1985 Oct. – Vol. 20, N 10. – P. 699-703.

*Поступила 11.04.2014 г.
Принята в печать 05.08.2014 г.*

Сведения об авторах:

Шейбак В.М. – д.м.н., профессор кафедры биологической химии УО «Гродненский государственный медицинский университет»;

Николаева И.В. – ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С.И. Гельберга УО «Гродненский государственный медицинский университет»;

Павлюковец А.Ю. – ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С.И. Гельберга УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80, УО «Гродненский государственный медицинский университет», кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С.И. Гельберга. E-mail: irina_nikolayeva@rambler.ru – Николаева Ирина Владимировна.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

НОВЫЙ ПОДХОД К ПРЕДОТВРАЩЕНИЮ ЭКЗОГЕННОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ РАН

ФРОЛОВА А.В.*, КОСИНЕЦ А.Н.*, БУРАК И.И.*, ДЕНИСЕНКО В.Л.**

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

**УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр», Республика Беларусь

Резюме.

Проанализирована зависимость между выселяемой микрофлорой из воздуха и этиологической структурой гнойно-воспалительных процессов у пациентов хирургического отделения. Исследована чувствительность изолированных из воздуха и раневого содержимого штаммов *S. aureus* к антибиотикам и антисептикам. Проведено сравнительное изучение эффективности обеззараживания воздуха в традиционном режиме и при использовании рециркулятора бактерицидного ультрафиолетового «Витязь», оснащенного 2-мя ртутными безозоновыми лампами PHILIPS типа TUV 25W с выходом лучей с $\lambda < 200$ нм. Выявлена корреляция между микробным пейзажем воздуха и видовым составом микрофлоры, выселяемой из раневого содержимого пациентов отделения. Установлено, что при всем многообразии видового состава раневой инфекции доминирующую роль (52,13%) в ее возникновении и развитии играет грамположительная микрофлора. Характерной особенностью микробной картины воздуха в перевязочной во время проведения перевязок в присутствии дополнительного медицинского персонала и студентов выступает частое выявление дрожжеподобных грибов помимо грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Микробиологическими исследованиями подтверждено, что разработанные антисептики характеризуются антимикробной активностью в отношении не только *S. aureus*, но и других возбудителей раневой инфекции, и их использование с профилактической и лечебной целью позволяет снизить частоту возникновения гнойно-воспалительных заболеваний и послеоперационных осложнений в отделениях хирургического профиля. Внедрение в хирургическую практику безопасного метода деконтаминации воздуха с помощью отечественного настенного рециркулятора бактерицидного ультрафиолетового «Витязь» позволяет снижать общую микробную обсемененность воздуха в 13 раз эффективнее, чем традиционный режим ультрафиолетового облучения.

Ключевые слова: воздух, хирургия, рециркулятор, антисептики.

Abstract.

We conducted the analysis of the dependence between inoculated microflora from the air and etiological structure of pyo-inflammatory processes in patients from the surgical department. The sensitivity of isolated from the air and wound contents of the strains of *S. aureus* to antibiotics and antiseptics has been studied. The comparative study of effective air disinfection in the surgical department by traditional mode and with the help of recirculator «Vityaz», equipped with 2 ozone-free mercury lamps PHILIPS of the type TUV 25W with output of beams with $\lambda < 200$ nm has been made. The correlation between the microbial scenery of the air and species composition of the microflora, inoculated from the wound contents of the patients treated at the department has been revealed. It has been found that despite the variety of species composition of wound infection (52,13%) the dominant role in its appearance and development is played by the gram-positive microflora. The characteristic feature of the microbial pattern of the air in the dressing room when the dressings are done in the presence of additional medical staff and students is the revealing of yeastlike fungi in addition to gram-positive and gram-negative microorganisms. Microbiological studies have confirmed that the developed antiseptics are characterized by antimicrobial activity against not only *S. aureus*, but also other causative agents of wound infection, and their use for prophylactic and therapeutic purposes enables the reduction of the incidence of the development of pyo-inflammatory diseases and postoperative complications in surgical departments. The introduction into surgical practice of safe air decontamination method with the use of domestic bactericidal ultraviolet wall recirculator «Vityaz» helps to reduce the total microbial contamination of the air 13 times more effectively than the traditional mode of UV exposure.

Key words: air, surgery, recirculator, antiseptics.

Строгое соблюдение санитарных норм, правил и гигиенических нормативов, включающих комплекс мероприятий, направленных, прежде всего, на предупреждение формирования факторов передачи бактерий и предотвращение экзогенного и эндогенного инфицирования макроорганизма, является основой профилактики внутрибольничных инфекций. В этот комплекс входят обеззараживание воздуха одним из регламентированных Министерством здравоохранения Республики Беларусь методов и применение высокоэффективных средств для гигиенической и хирургической антисептики рук медицинского персонала и обработки операционного поля [1-3].

Наравне с многочисленными предметами, включая белье, перевязочный материал, инструментарий, аппаратуру, с которыми контактируют пациенты, воздух выступает одним из основных факторов, способствующих возникновению и развитию нозокомиальных гнойно-септических инфекций в хирургических стационарах. По имеющимся литературным данным, в 10% случаев инфицирование ран в операционной происходит возбудителями, циркулирующими в воздухе. За 1-1,5 часа работы одной хирургической бригады бактериальная загрязненность воздуха в операционной может увеличиваться на 100% [4-7]. Поэтому изучение микрофлоры воздушной среды в помещениях хирургического отделения имеет не малое значение для современной клинической практики.

Традиционно деконтаминация воздуха в помещениях учреждений здравоохранения проводится с помощью ультрафиолетового облучения. Однако в последние годы отмечается высокий уровень нозокомиального инфицирования за счет формирования новых видов госпитальных штаммов микроорганизмов. Они характеризуются не только множественной лекарственной устойчивостью, но и высокой приобретенной резистентностью к ряду традиционных средств и методов дезинфекции, применяемых в течение десятилетий. Тенденция к нарастанию резистентности возбудителей к ультрафиолетовому излучению, неудовлетворение параметров метода требованиям обеспечения стерильности и безопасности, актуализируют разработку новых и усовершенствование имеющихся технических

средств дезинфекции помещений, обеспечивающих повышение эффективности процесса.

Уменьшение частоты возникновения и развития внутрибольничной инфекции напрямую связано и с уровнем соблюдения гигиены рук. В многочисленных исследованиях показано, что кожа рук медперсонала часто контаминирована патогенами, видовой состав которых зависит от профиля отделения и характера выполняемой деятельности. Микроорганизмы при этом могут передаваться посредством прямого и непрямого контакта с пациентами, поэтому обработка рук является одной из самых эффективных мер профилактики осложнений [8-9] и определена ВОЗ (2005) основным условием борьбы с внутрибольничными инфекциями.

Целью данной работы явилось установить роль воздушной среды хирургического отделения в развитии гнойно-воспалительного процесса и оценить эффективность предупреждения экзогенного инфицирования ран при традиционном режиме и с использованием разработанных средств. В связи с этим были определены основные задачи: оценить микробный пейзаж воздуха и раневого содержимого, определить чувствительность выделенных штаммов к антибиотикам и антисептикам, сравнить контаминацию воздуха в перевязочной и палате при обоих способах обеззараживания.

Методы

Эффективность применения двух способов обеззараживания воздуха оценивали по степени снижения его микробной обсемененности. При использовании в эксперименте рециркулятора бактерицидного ультрафиолетового «Витязь» его размещали в перевязочной и палате на высоте 1,5 м от уровня пола и на расстоянии не менее 1 м от мест постоянного пребывания людей. При этом забор и выброс воздуха проходили беспрепятственно и совпадали с направлением основных конвекционных потоков. Отбор проб воздуха для контроля содержания микроорганизмов проводили седиментационным и аспирационным методами.

При аспирационном методе параллельно в разных точках помещения отбор проб воздуха проводили с помощью щелевого ап-

парата Кротова (модель 818) со скоростью протягивания 25 литров в минуту. Прибор устанавливали на высоте 1,5 м от уровня пола, объем пробы составлял 250 литров, что было достаточно для определения общего количества микроорганизмов, количества золотистого стафилококка, плесневых и дрожжевых грибов. Расчет общего числа микробов (ОМЧ) в 1 м³ воздуха проводили по формуле и результаты представляли в колониеобразующих единицах – КОЕ/м³.

В соответствии с задачей использовались желточно-солевой агар, среды Эндо и Сабуро. После инкубации отобранных проб в термостате при 37°C в течение 24 часов и затем при комнатной температуре на протяжении суток по общепринятым методикам проводили культурально-морфологическую идентификацию микроорганизмов. В частности, стафилококки идентифицировали по следующим критериям: наличие роста на ЖСА, окраска по Граму, определение плазмокоагулазной, лецитиназной, гялуруонидазной активности, способности ферментировать маннит и глюкозу в анаэробных условиях. Чувствительность к антибиотикам и антисептикам выделенных штаммов возбудителей выявляли методом диффузии в агар, для чего на чашку Петри с мясопептонным агаром (МПА) вносили взвесь 10⁹ колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл суточной культуры исследуемого штамма микроорганизма. Антисептик и стерильный физиологический раствор (контроль) в объеме 20 мкл вносили в лунки, и после суточной инкубации в термостате при t=37°C измеряли диаметры зон ингибирования роста микроорганизмов. При отсутствии зоны задержки роста считали, что антимикробная активность отсутствует [10].

Результаты и обсуждение

В 2006 г. сотрудниками УО «ВГМУ», РУП «Витязь» был разработан настенный рециркулятор бактерицидный ультрафиолетовый «Витязь». За счет конструкции ламповой колбы или применения специального материала, избирательно задерживающего ультрафиолетовое излучение, при его работе отсутствует прямой выход лучей с $\lambda < 200$ нм. Воздух, нагнетаемый в камеру рециркулятора встроенным вентилятором, обеззараживается потоком ультрафиолета с максимумом $\lambda = 253,7$

нм. Высокая степень обеззараживания воздуха достигается за счет оптимального соотношения скорости его прохождения и мощности УФ-излучения. Антимикробное действие ультрафиолетового облучения заключается в деструктивно-модифицированном повреждении ДНК и РНК в клеточном ядре микроорганизма. Производительность настенного рециркулятора бактерицидного ультрафиолетового «Витязь» 75±25 м³/ч.

Перевязочная хирургического отделения площадью 30 м², объемом 75 м³, с целью уменьшения загрязнения воздуха имеет двойные стеклоблоки и оснащена двумя лампами ультрафиолетового облучения, которые ежедневно до начала работы и в конце рабочего дня используются в течение 1 часа для дезинфекции воздуха.

Палаты хирургического отделения площадью 25 м², объемом 62 м³, с целью уменьшения загрязнения воздуха имеют двойные стеклоблоки, оснащены лампами ультрафиолетового облучения, которые ежедневно в 8.00 в течение 1 часа используются для дезинфекции воздуха. Во время проведения исследований в каждой палате на стационарном лечении находились по 6 пациентов с гнойно-воспалительными процессами различной этиологии и локализации.

При использовании в перевязочной традиционного режима обеззараживания ультрафиолетовыми облучателями на 7.00 утра отмечалось превышение предельно допустимых норм по микробному числу в 1 м³ воздуха в среднем в 2,7 раза: 1352 КОЕ/м³ против 500 КОЕ/м³.

Через час после проведения ультрафиолетового облучения воздуха общее микробное число составляло в среднем 728 КОЕ/м³, что подтверждало недостаточную эффективность данной процедуры. В процессе работы, особенно в присутствии дополнительного медицинского персонала и студентов, ОМЧ нарастало и достигало 1620 КОЕ/м³ при норме 1000 КОЕ/м³, а после окончательного проведения ультрафиолетового обеззараживания в конце рабочего дня снижалось до 484 КОЕ/м³.

Как показали исследования, при постоянной эксплуатации рециркулятора общее микробное число воздуха на 7.00 утра в перевязочной составляло 320 КОЕ/м³, через 4 часа его работы – 108 КОЕ/м³, через 8 часов – 36

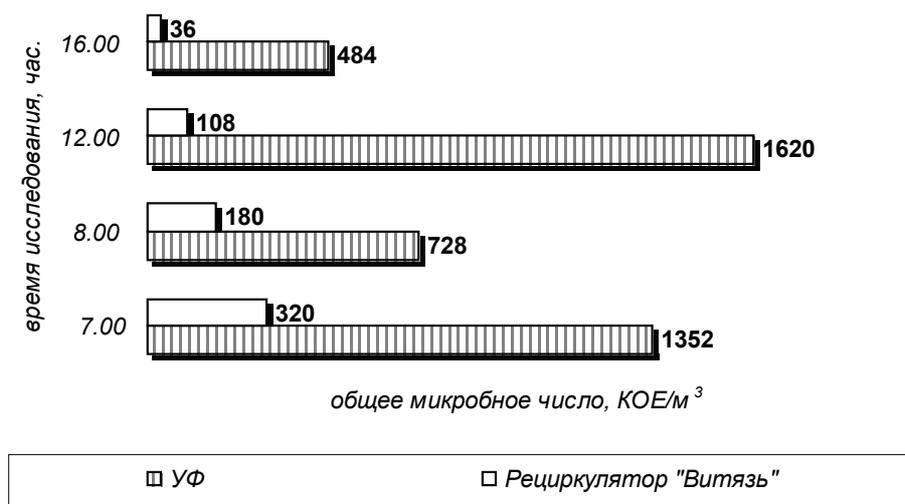


Рисунок 1 – Сравнительная оценка эффективности обеззараживания воздуха в перевязочной с использованием УФ-облучения и рециркулятора «Витязь».

КОЕ/м³. Таким образом, в течение 8 часов общая микробная обсемененность воздуха в перевязочной снижалась в 8,8 раза. На рисунке 1 дана сравнительная оценка эффективности обеззараживания воздуха в перевязочной двумя способами.

При традиционном ультрафиолетовом облучении в палате на 8.00 утра общее микробное число во взятых пробах воздуха составляло в среднем 2528 КОЕ/м³, что в 5,06 раза превышало допустимое количество. После проведения УФ-обеззараживания в течение 1 часа ОМЧ снижалось только до 2020 КОЕ/м³ и до 580 КОЕ/м³ после еще двух часов работы ультрафиолетовой лампы.

При постоянном использовании для обеззараживания воздуха рециркулятора «Витязь» микробиологическая оценка была следующей. На 8.00 утра общее микробное число во взятых пробах воздуха составляло в среднем 772 КОЕ/м³, через 2 часа работы прибора в присутствии пациентов – 369 КОЕ/м³, через 8 часов – 84 КОЕ/м³. На рисунке 2 дана сравнительная оценка эффективности обеззараживания воздуха в палате двумя способами.

Согласно проведенной идентификации микроорганизмов, во всех пробах воздуха, взятых для бактериологического исследования, встречались стафилококки. Все

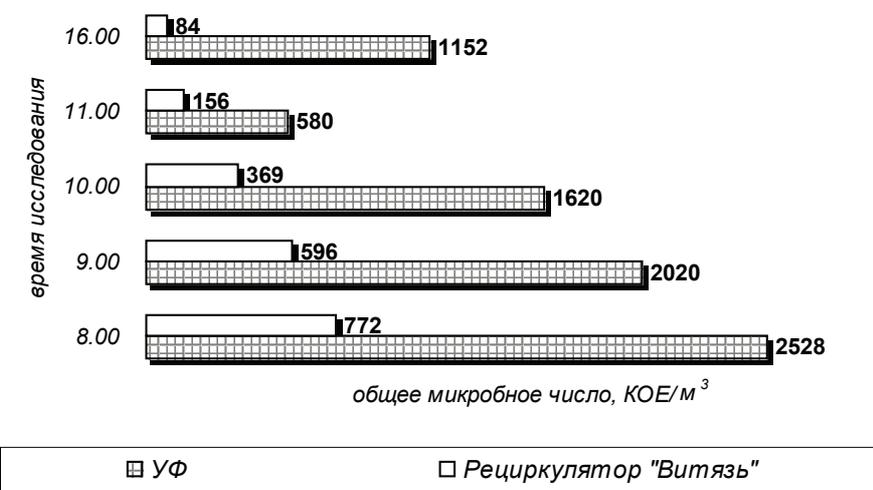


Рисунок 2 – Сравнительная оценка эффективности обеззараживания воздуха в палате с использованием УФ-облучения и рециркулятора «Витязь».

исследуемые культуры давали положительную реакцию на каталазу, при микроскопии морфологические и тинкториальные свойства (наличие кокков сине-фиолетового окрашивания, чаще расположенных в виде гроздьев винограда) дополнительно к культуральным и биохимическим свойствам подтверждали их принадлежность к семейству *Staphylococcaceae*. Характерной особенностью микробной картины во время проведения перевязок в присутствии дополнительного медицинского персонала и студентов было частое выявление дрожжеподобных грибов помимо грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Микробный пейзаж воздуха коррелировал с видовым составом микрофлоры, высеянной из раневого содержимого пациентов отделения. При всем многообразии видового состава раневой инфекции доминирующую роль (52,13%) в ее возникновении и развитии играла грамположительная микрофлора. На долю стафилококков пришлось 46,81% изолятов, при этом *S. aureus* высеян в 42,55% наблюдений, коагулазоотрицательные стафилококки и *Str. pyogenes* – по 4,26%, *B. subtilis* – в 1,06%. По 4,26% занимали дрожжеподобный гриб *C. albicans*, представители энтеробактерий (*P. vulgaris*) и неферментирующих грамотрицательных бактерий (*A. baumannii*). *E. coli* была изолирована в 26,60% наблюдений, *P. aeruginosa* – в 8,51%. Все выделенные из воздуха и раневого содержимого штаммы *S. aureus* оказались полирезистентными к применяемым в отделении цефалексину, цефтазидиму, цефтриаксону. К пенициллину проявили устойчивость 90% штаммов, к офлоксацину – 97,5%, к амикацину и цефотаксиму – по 95%, к ампициллину – 92,5%. Изоляты сохраняли 50% чувствительность к гентамицину, ципрофлоксацину, стрептомицину, 100% – к ванкомицину.

Коагулазоотрицательные стафилококки также проявили 100% резистентность к пенициллину и азитромицину, 50% – к линкомицину, тетрациклину и 75% – к хлорамфениколу.

Энтеробактерии были чувствительны лишь в 6,9% случаев к амоксициллину, в 10,3% – к тетрациклину и в 20,7% – к хлорамфениколу.

P. aeruginosa в 87,5% оставалась резистентной к цефтазидиму, в 75% – к гентамицину, в 62,5% – офлоксацину.

На момент проведения исследований для местного лечения раневой инфекции в отделении применялись традиционные антисептики (борная кислота, гипохлорит натрия, йодол, септомирин, фурацилин, хлоргексидина биглюконат), а для обработки рук медперсонала – септоцид Р плюс. Полученные данные продемонстрировали нарастающую резистентность грамположительного возбудителя хирургической инфекции *S. aureus* к синтетическим антисептикам, но эти средства оказались достоверно более эффективными, чем антибиотики ($p < 0,001$). Так, 100% штаммов были чувствительны к диоксидину 1%, йода спиртовому раствору 5%, йодонату 1%, бриллиантового зеленого спиртовому раствору 1%, перекиси водорода 3%. В 92,5% наблюдений эффективным оказался инол, в 90% – «Септоцид Синерджи», бетадин, в 87,5% – «Септоцид Р плюс». Хлоргексидина биглюконат подавлял рост стафилококка в 50% случаев, йодопирон – в 45%, гипохлорит натрия и септомирин – в 42,5%. Однако высокую резистентность штаммы проявили к фурацилину (100%), борной кислоте (97,5%), йодиолу (87,5%).

Необходимо отметить, что, несмотря на наличие высокой чувствительности возбудителя к перечисленным выше средствам, не всем из них был присущ выраженный антимикробный эффект (табл. 1).

В таблице также приведены данные, характеризующие эффективность сангвиритрина и разработанных сотрудниками УО ВГМУ растительного лекарственного средства «ФитоМП», спиртосодержащих антисептиков «Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКИ» на основе бриллиантового зеленого и йода.

Использование кожных антисептиков при обработке операционного поля, рук медицинского персонала, локтевых сгибов, кожи перед пункциями позволяет не только значительно снизить риск вспышки госпитальной инфекции, но и избежать дополнительных финансовых расходов на неоправданное назначение антибактериальных препаратов.

Утвержденная Советом Министров Республики Беларусь от 28.02.06 г. (Постановление № 300) «Программа мер по организации в республике производства санитарно-гигиенических и других изделий одноразового применения» предусматривает мероприятия по увеличению объемов производства дезин-

Таблица 1 – Антимикробная активность антисептиков в отношении *S. aureus* ($M \pm \sigma$)

Средство	Диаметр зоны ингибирования роста возбудителя, мм	Средство	Диаметр зоны ингибирования роста возбудителя, мм
Бетадин 1%	14,58±0,6 ¹⁻⁶	Перекись водорода 3%	39,98±0,16 ¹⁻⁶
Борная кислота 3%	9,0±1,42 ³⁻⁶	Сангвиритрин 0,01%	23,95±1,08 ¹⁻⁶
Бриллиантового зеленого спиртовой раствор 1%	18,9±0,93	Септомирин 1%	7,18±0,53 ^{1,5,6}
Гипохлорит натрия 0,06%	9,82±0,39 ^{4,6}	Септоцид Р плюс	7,6±0,64
Диоксидин 1%	27,25±2,11 ¹⁻⁶	Септоцид Синерджи	8,46±1,69
Инол	9,00±2,05 ^{5,6}	«ФитоМП» 2:1	20,1±1,26 ¹⁻⁶
Йода спиртовой раствор 5%	33,23±1,56 ¹⁻⁶	«ФитоМП» 1:1	14,78±0,77 ¹⁻⁶
Йодинол	7,0±0,0 ^{1,5,6}	«ФитоМП» 1:2	7,44±0,73 ⁵⁻⁶
Йодонат 1%	27,88±2,78 ¹⁻⁶	Фурацилин 1: 5000	0±0
Йодопирон	10,17±0,51 ^{1,3-6}	Х л о р г е к с и д и н а биглюконат 0,02%	18,25±1,02 ¹⁻⁵
«Витасепт-СКЗ»	15,20±0,88 ¹⁻⁶	«Витасепт-СКИ»	20,18±1,53 ¹⁻⁶

Примечание: $p < 0,05$, достоверно в сравнении ¹ – с борной кислотой, ² – с гипохлоритом натрия, ³ – с йодиолом, ⁴ – с септомирином, ⁵ – с фурацилином, ⁶ – с хлоргексидина биглюконатом.

фектантов и антисептиков, включая освоение новых их видов на водной и водно-спиртовой основе.

Спиртосодержащие антисептики имеют ряд преимуществ перед другими, поскольку быстро высыхают на коже и не требуют отмывания. Большинство производителей кожных антисептиков в основном используют пропиловый и изопропиловый спирты, имеющие неприятный, переносимый многими запах. К тому же они негативно воздействуют на кожу, токсичны при вдыхании, в ряде случаев способны вызывать резь в глазах, слезотечение, светобоязнь.

Спирт этиловый 70% рекомендуется в медицинской практике в качестве наружного антисептического средства, нетоксичного при длительном и частом применении, и обладающего широким спектром антимикробной активности. Механизм действия этанола заключается в необратимой коагуляции белков и мембранотропной активности. Недостатком при его использовании для обработки операционного поля является невозможность визуализации кожных покровов.

По заказу от 09.08.06 РУП «Бобруйский гидролизный завод» разработаны спиртосодержащие антисептические средства «Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКИ» на основе бриллиантового зеленого и йода (Временные Фармакопейные статьи РБ 1123–07 и 1249–09).

Оценка их антимикробной активности при профилактическом назначении исследована *in vitro* качественным и количественным суспензионными методами, *in vivo* – на коже рук пробантов в условиях, приближенных к практическим. Для целесообразности лечебного назначения исследована антимикробная активность в отношении возбудителей раневой инфекции методом диффузии в агар.

В таблице 2 приведены данные антимикробной активности «Витасепт-СКЗ», предназначенного для обработки операционного и инъекционного поля, в количественном суспензионном методе *in vitro*.

Как видно из таблицы 2, «Витасепт-СКЗ» в 50–100% концентрации при экспозиции 1' и 3' обладал достаточно высоким уровнем антимикробной активности. Так, в отношении *S. aureus* ATCC 25923 RF составил от 5,91 до 6,39 lg, против типового штамма *E. coli* ATCC 11229 RF превысил в значениях таковой для стафилококка – от 6,30 до 6,70 lg.

Высокая антимикробная активность «Витасепт-СКЗ» отмечена в отношении *P. aeruginosa* ATCC 15412 и *C. albicans* ATCC 10231 при RF от 5,81 до 6,21 lg и от 5,69 до 5,92 lg соответственно.

Фактор редукции микрофлоры кожи предплечья после обработки антисептиком «Витасепт-СКЗ» составил в среднем 2,225 lg. При гигиенической обработке рук фактор ре-

Таблица 2 – Антимикробная активность антисептика «Витасепт-СКЗ» в отношении типовых штаммов возбудителей в количественном суспензионном методе *in vitro*

Возбудитель	Концентрация средства, %	Время экспозиции, мин.					
		1'			3'		
		КОЕ/мл	lg	RF	КОЕ/мл	lg	RF
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	100	600	2,78	5,91	200	2,30	6,39
	75	800	2,90	5,79	400	2,60	6,09
	50	1000	3,00	5,69	600	2,78	5,91
	Контроль	5,0×10 ⁸	8,69		5,0×10 ⁸	8,69	
<i>E. coli</i> ATCC 11229	100	800	2,90	6,40	400	2,60	6,70
	75	1000	3,00	6,30	600	2,78	6,52
	50	1000	3,00	6,30	600	2,78	6,52
	Контроль	2,0×10 ⁹	9,30		2,0×10 ⁹	9,30	
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 15412	100	600	2,78	6,03	400	2,60	6,21
	75	800	2,90	5,91	600	2,78	6,03
	50	1000	3,00	5,81	600	2,78	6,03
	Контроль	6,5×10 ⁸	8,81		6,5×10 ⁸	8,81	
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	100	800	2,90	5,79	600	2,78	5,92
	75	1000	3,00	5,69	800	2,90	5,79
	50	1000	3,00	5,69	800	2,90	5,79
	Контроль	5,0×10 ⁸	8,69		5,0×10 ⁸	8,69	

Таблица 3 – Антимикробная активность антисептика «Септоцид Р плюс» в отношении типовых штаммов возбудителей в количественном суспензионном методе *in vitro*

Возбудитель	Концентрация средства, %	Время экспозиции, мин.			
		1'		5'	
		lg КОЕ/мл	RF	lg КОЕ/мл	RF
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	100	6,6	3,02	6,04	3,57
	75	6,8	2,82	6,16	3,45
	50	7,0	2,62	6,3	3,31
	Контроль	9,62	–	9,61	–
<i>E. coli</i> ATCC 11229	100	6,3	3,34	5,29	4,34
	75	6,9	2,76	5,54	4,09
	50	7,0	2,64	5,95	3,68
	Контроль	9,64	–	9,63	–
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 15412	100	7,0	2,85	6,24	3,6
	75	7,7	2,15	6,48	3,36
	50	8,0	1,85	6,9	2,94
	Контроль	9,85	–	9,84	–
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	100	7,0	2,85	6,24	3,6
	75	7,7	2,15	6,48	3,36
	50	8,0	1,85	6,9	2,94
	Контроль	9,85	–	9,84	–

дукции тест-культуры *E. coli* у пробантов варьировал от 4,37 до 5,62 lg.

Проведенное сравнительное изучение антимикробной активности применяемого в отделении для антисептики рук средства «Септоцид Р плюс» констатировало, что ему

присущ эффект, менее выраженный, чем разработанным антисептикам. При этом антимикробная активность возрастала при увеличении времени экспозиции (табл. 3).

Как видно из таблицы 3, максимальная антимикробная активность в отношении всех

возбудителей средству «Септоцид Р плюс» присуща только при экспозиции 5' в рабочей (100%) концентрации, что говорит о необходимости его применения в строго определенных режимах. Так, в отношении *S. aureus* ATCC 25923 RF составил 3,57 lg, против типового штамма *E. coli* ATCC 11229 – 4,34 lg, *P. aeruginosa* ATCC 15412 и *C. albicans* ATCC 10231 – 3,6 lg.

Микробиологические исследования показали, что выделенные штаммы возбудителей хирургической инфекции проявили 100% чувствительность к спиртосодержащим антисептическим средствам «Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКИ». Уровень выраженности их антимикробной активности в отношении исследованных тест-культур и клинических изолятов возбудителей хирургической инфекции приведен в таблице 4.

aureus, *B. subtilis*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, между чувствительностью которых не выявлено статистически достоверных различий. Достоверно ($p < 0,05$) наименьшей чувствительностью к средству обладал *P. vulgaris*, диаметр зоны ингибирования которого составил $10,4 \pm 0,11$ мм.

Заключение

Таким образом, выявленное превалирование стафилококка как в пробах воздуха, так и в раневом содержимом, подтверждает роль воздуха в развитии гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений у пациентов хирургического отделения. В отношении высеянных изолятов *S. aureus* антисептики оказались достоверно более эффективными, чем антибиотики, но они отличались между собой

Таблица 4 – Антимикробная активность спиртосодержащих антисептических средств «Витасепт СКЗ» и «Витасепт СКИ» в отношении возбудителей хирургической инфекции

Объект исследования	1 Диаметр зоны ингибирования роста возбудителя, М±σ 2 эффективное разведение антисептика								
	<i>S. aureus</i> (n=45)	<i>B. subtilis</i> (n=20)	<i>E. coli</i> (n=30)	<i>P. aeruginosa</i> (n=30)	<i>A. bauman.</i> (n=20)	<i>K. pneumon.</i> (n=20)	<i>P. vulgaris</i> (n=20)	<i>C. albicans</i> (n=30)	
«Витас. СКЗ»	1	13,29±0,3	13,7±0,4	13,17±0,3	10,53±0,3	18,1±0,3	10,7±0,5	10,4±0,1	23,07±0,4
	2	1:12	1:12	1:3	1:3	1:6	1:6	1:3	1:6
Витас. СКИ»	1	18,13±0,3	18,77±0,5	17,13±0,8	16,53±0,4	17,95±0,3	18,45±0,4	10,4±0,1	17,13±0,8
	2	1:12	1:12	1:3	1:3	1:6	1:6	1:3	1:6

Приведенные в таблице 4 данные отражают высокий уровень антимикробной активности антисептиков «Витасепт СКЗ» и «Витасепт СКИ». Достоверно ($p < 0,05$) наиболее чувствительным к «Витасепт-СКЗ» оказался *A. baumannii* (диаметр зоны ингибирования роста составил $18,1 \pm 0,3$ мм). Не выявлено достоверных различий в активности средства в отношении *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *C. albicans*. Наименьшую чувствительность проявили *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, также без статистически достоверных различий.

«Витасепт СКИ» достоверно ($p < 0,05$) наиболее активным оказался в отношении *S.*

по выраженности антимикробной активности. Выявленный низкий уровень эффективности у ряда средств свидетельствует о необходимости пересмотра в отделении схем антибактериальной терапии. При эксплуатации рециркулятора бактерицидного ультрафиолетового «Витязь» микробная обсемененность снижается более эффективно, чем при традиционном режиме обеззараживания ультрафиолетовыми облучателями.

Литература

1. Белозер, А. А. Инфекционный контроль за внутрибольничными инфекциями в стациона-

- ре скорой медицинской помощи / А. А. Белозер, О. А. Смирнов, В. А. Петкова // Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики внутрибольничных инфекций : материалы Междунар. науч.-практ. конф. – СПб., 2008. – С. 75-77.
2. Санитарные правила и нормы 3.6.1.22-9-2005. Организация санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий по профилактике гнойно-септических инфекций в отделениях (кабинетах) хирургического профиля. – Минск, 2005. – 27 с.
 3. Покровский, В. И. Внутрибольничные инфекции: проблемы и пути решения / В. И. Покровский, Н. А. Семина // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 5. – С. 12-14.
 4. Этиологическая структура внутрибольничных гнойно-септических инфекций и принципы их бактериологической диагностики / А. А. Адарченко [и др.] // Здоровоохранение. – 2003. – № 10. – С. 39-41.
 5. Бухарин, О. В. Механизмы персистенции бактериальных патогенов / О. В. Бухарин // Вестник РАМН. – 2000. – № 2. – С. 43-49.
 6. Гостищев, В. К. Общая хирургия / В. К. Гостищев. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 680 с.
 7. Курочкина, О. С. Результаты исследования микрофлоры воздуха в операционной чистого хирургического отделения / О. С. Курочкина, Н. Н. Яшина // Сборник статей по результатам Международной 62-ой итоговой студенческой конференции им. Н. И. Пирогова, 21-23 апр. 2003 г. – Томск, 2003. – С. 238-240.
 8. Hand hygiene among physicians: performance, beliefs, and perceptions / D. Pittet [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2004 Jul. – Vol. 141, N 1. – P. 1-8.
 9. Pittet, D. Clean hands reduce the burden of disease / D. Pittet // Lancet. – 2005 Jul. – Vol. 366, N 9481. – P.185-187.
 10. Поляк, М. С. Клиническая значимость и методология определения антибиотиков в биосубстратах / М. С. Поляк. – СПб., 1998. – 21 с.

Поступила 30.07.2014 г.

Принята в печать 05.08.2014 г.

Сведения об авторах:

Фролова А.В. – к.б.н., доцент кафедры клинической микробиологии УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»;

Косинец А.Н. – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Республики Беларусь;

Бурак И.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей гигиены и экологии УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»;

Денисенко В.Л. – к.м.н., главный врач УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр-т. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет», кафедра клинической микробиологии.
E-mail: aelita_frolova@tut.by – Фролова Аэлита Валерьевна.

© МАСЛОВСКАЯ М.В., ЛОЛЛИНИ В.А., 2014

НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И МАЛЫЕ АНОМАЛИИ СЕРДЦА КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

МАСЛОВСКАЯ М.В., ЛОЛЛИНИ В.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

В обзоре литературы суммированы результаты недавних научных исследований по вопросу недифференцированной дисплазии соединительной ткани, дается современное определение терминов, приводятся основные классификации диспластических синдромов и фенотипов. Особенность морфогенеза соединительной ткани заключается в том, что она участвует в формировании каркаса сердца практически на всех этапах онтогенеза. Поэтому влияние любого повреждающего фактора может привести к развитию дисплазии соединительной ткани сердца и формированию малых аномалий сердца. Достаточно подробно описаны наиболее значимые малые аномалии сердца – пролапс митрального клапана, дополнительные хорды левого желудочка, а также отражены такие актуальные аспекты проблемы, как дисплазия соединительной ткани и аритмии, значение малых аномалий сердца в кардиологической практике. Прогностически неблагоприятным видом аритмии является фибрилляция предсердий. У больных ишемической болезнью сердца имеется достоверная взаимосвязь между наличием фибрилляции предсердий и выраженностью клинических проявлений дисплазии соединительной ткани. Наличие недифференцированной дисплазии соединительной ткани усугубляет течение ишемической болезни сердца, у таких пациентов отмечается увеличение размеров левого предсердия, корня аорты, характерно более частое развитие фиброза кольца митрального клапана. Сочетание дисплазии соединительной ткани и диастолической дисфункции левого желудочка оказывает негативное влияние на ишемизированный миокард по сравнению с изолированным присутствием каждого из этих двух факторов в плане повышения аритмогенности и усиления процессов ремоделирования сердечной мышцы.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, малые аномалии сердца, пролапс митрального клапана, ишемическая болезнь сердца, аритмия.

Abstract.

The literature review summarizes the results of the recent scientific researches on undifferentiated dysplasia of the connective tissue, provides modern definitions of the terms and presents the main classifications of the dysplastic syndromes and phenotypes. The peculiarity of the connective tissue morphogenesis is that it is involved in the formation of the heart carcass practically at all stages of ontogenesis. Hence, the influence of any disturbing factor can lead to heart connective tissue dysplasia and the development of minor heart abnormalities. The most important minor heart abnormalities such as mitral valve prolapse, supplemental chordae of the left ventricle as well as such important problematic aspects as dysplasia of the connective tissue and arrhythmias, the significance of minor heart abnormalities in modern cardiology are described in details. Atrial fibrillation is one of the types of arrhythmia which is most unfavorable for making the prognosis. Patients with coronary heart disease have evident correlation between the presence of atrial fibrillation and the severity of the clinic manifestations of connective tissue dysplasia. The presence of undifferentiated dysplasia of the connective tissue aggravates the progress of coronary heart disease; the patients have the increased left auricle and aortic root; the development of the mitral valve annulus fibrosis occurs more frequently. The combination of connective tissue dysplasia and the diastolic dysfunction of the left ventricle has the negative impact on the ischemic myocardium compared with the isolated presence of each of these two factors in terms of improving the arrhythmogenicity and strengthening the remodelling processes of the heart muscle.

Key words: connective tissue dysplasia, minor heart abnormalities, mitral valve prolapse, coronary heart disease, arrhythmia.

Активное исследование дисплазии соединительной ткани относится к 80-м годам прошлого столетия. Сам термин «дисплазия (т.е. нарушение формирования) соединительной ткани» стал широко использоваться в исследованиях Д.Н. Бочковой (1979) и впоследствии закрепился в научных работах Г.Н. Сторожакова и соотр. (1983). Американский генетик V.A. McKusick (1996) выделил состояния, связанные с изменением коллагена, и назвал их наследственными заболеваниями соединительной ткани, которым посвящена отдельная рубрика в базе данных наследственных болезней человека «On-line Mendelian Inheritance In Man» (OMIM). В настоящее время под термином «дисплазия соединительной ткани» (ДСТ) понимают наследственные нарушения соединительной ткани, объединенные в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков и характеризующиеся генетической неоднородностью и многообразием клинических проявлений от доброкачественных субклинических форм до развития полиорганной патологии с прогрессивным характером течения [1, 2].

В развитии дисплазии соединительной ткани ведущее значение имеют мутации генов, которые кодируют синтез и пространственную организацию коллагена, отвечают за формирование структурных компонентов матрикса и ферментов, принимающих участие в процессах фибрилlogenеза. Ю.В. Торшин и соавт. (2000) разработали базу для обоснования медико-генетических исследований дисплазии соединительной ткани и предложили ряд полиморфизмов, которые могут использоваться при последующих исследованиях генетических ассоциаций при СДСТ [3]. В частности, известно, что полиморфизм 5A/6A гена металлопротеиназы-3 ассоциируется с ранним дегенеративным поражением межпозвоночного диска, сколиозом и пролапсом митрального клапана, что может свидетельствовать о сходных механизмах формирования указанных состояний с участием данного маркера [4, 5]. Все более четко определяется наследственная предрасположенность ко многим кардиологическим заболеваниям [2], что требует новых подходов к их профилактике.

Кроме генного полиморфизма, существует еще целый комплекс причин, вызывающих нарушение синтеза коллагена, что

позволяет определить синдром дисплазии соединительной ткани (СДСТ) как патологию мультифакторной природы с широким диапазоном клинических признаков и достаточно высокой распространенностью в популяции [6, 7]. Диспластические изменения могут быть обусловлены воздействием экзогенных факторов: неблагоприятной экологической обстановкой, неадекватным питанием и стрессами [2]. Имеются сведения о важной роли нарушения магниевого обмена в формировании ДСТ, уже подтвержден дефицит магния при первичном пролапсе митрального клапана [3].

Анализ публикаций по распространенности ДСТ в популяции позволяет сделать вывод о том, что частота встречаемости составляет, по разным источникам, от 8-9% до 26-86% [1, 3, 8].

Классификация дисплазии соединительной ткани – один из самых дискуссионных научных вопросов. Отсутствие единой, общепринятой классификации ДСТ отражает разногласие мнений исследователей по данной проблеме в целом (Кадурина Т.И., Нечаева Г.И., Земцовский Э.В.) [2, 9, 10]. Классифицировать ДСТ можно на основе учета генетического дефекта в периоде синтеза, созревания или распада коллагена. Этот перспективный классификационный подход дает возможность обосновать генетически дифференцированную диагностику ДСТ.

В настоящее время известно более 200 видов наследственной патологии, связанной с нарушениями соединительной ткани. Их принято разделять на две группы дисплазий – дифференцированные и недифференцированные соединительнотканые дисплазии [1]. К первой группе относятся заболевания соединительной ткани, имеющие определенный тип наследования и четкие клинические признаки (синдром Марфана, Элерса – Данлоса, синдром вялой кожи, несовершенного остеогенеза и др.) [11]. Вторая группа включает в себя множество вариантов аномалий соединительной ткани без четко очерченной симптоматики и носит название недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ).

Существует несколько основных классификаций недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Т.И. Кадурина (2009) в своей монографии выделяет MASS-фенотип, марфаноидный

и элерсopodobный фенотипы, отмечая, что именно эти три фенотипа являются наиболее частыми формами НДСТ.

Эта классификация достаточно проста и удобна и базируется на идее о том, что недифференцированные формы ДСТ по характерному набору фенотипических признаков можно соотнести с тем или иным известным дифференцированным синдромом. Следует отметить, что MASS-фенотип (англ. - миокард, аорта, скелет, кожа) занимает самостоятельную позицию в OMIM (MASS-синдром; OMIM 604308, генный локус: 15q21.1).

Классификация, предложенная Нечаевой Г.И. (2007), учитывает полиорганность поражений при дисплазии соединительной ткани и основана на выделении ведущих синдромов, связанных с диспластикозависимыми изменениями и патологическими состояниями. Предложенная классификация включает: синдром неврологических нарушений; астенический синдром; клапанный синдром (изолированные и комбинированные пролапсы клапанов сердца, миксоматозная дегенерация клапанов); сосудистый синдром; изменения артериального давления (идиопатическая артериальная гипотензия); аритмический синдром (желудочковая экстрасистолия различных градаций; многофокусная, мономорфная, реже полиморфная, монофокусная предсердная экстрасистолия; пароксизмальные тахиаритмии; миграция водителя ритма; атриовентрикулярные и внутрижелудочковые блокады; аномалии проведения импульса по дополнительным путям; синдром предвозбуждения желудочков; синдром удлинения интервала Q-T); синдром внезапной смерти; бронхолегочный синдром (трахеобронхиальная дискинезия, трахеобронхомаляция, трахеобронхомегалия и др.); синдром иммунологических нарушений (синдром иммунодефицита, аутоиммунный синдром, аллергический синдром); висцеральный синдром (нефроптоз и дистопии почек, птозы органов желудочно-кишечного тракта, органов малого таза); синдром патологии органа зрения (миопия, астигматизм, гиперметропия, косоглазие, нистагм, отслойка сетчатки, вывих и подвывих хрусталика); геморрагические гематомезенхимальные дисплазии; синдром патологии стопы (косолапость, плоскостопие, полая стопа); синдром гипермобильности суставов (нестабильность суставов, вывихи и подвывихи

суставов); вертеброгенный синдром (ювенильный остеохондроз позвоночника, межпозвоночные грыжи, сколиоз, спондилолистез); косметический синдром (диспластикозависимые дисморфии челюстно-лицевой области (аномалии прикуса, готическое небо, выраженные асимметрии лица); О- и Х-образные деформации конечностей; изменения кожных покровов (тонкая, легко ранимая кожа, повышенная растяжимость кожи); нарушения психической сферы (невротические расстройства, депрессии, тревожность). Особое место занимает торакодиафрагмальный синдром - это состояние, обусловленное деформацией грудины, ребер и позвоночника в сочетании с ограничением подвижности диафрагмы и приводящее к уменьшению объема грудной клетки, сдавлению сердца и легких, смещению средостения с деформацией крупных сосудов и бронхов [10].

Так как НДСТ представляет собой разнородную группу весьма распространенных диспластических синдромов и фенотипов, Земцовский Э.В. предлагает выделять десять основных фенотипов: MASS-фенотип; первичный (изолированный) пролапс митрального клапана; марфаноидная внешность; марфаноподобный фенотип; элерсopodobный фенотип (классический или сосудистый); элерсopodobный гипермобильный фенотип; доброкачественная гипермобильность суставов; недифференцированная дисплазия соединительной ткани (классифицируемый фенотип ДСТ); повышенная диспластическая стигматизация; повышенная диспластическая стигматизация с преимущественно висцеральными проявлениями [9].

Все представленные классификации НДСТ не являются универсальными, а лишь отражают один из аспектов проблемы. Значимость исследований, посвященных ДСТ, оказалась особенно высока, что послужило основанием для инициативы секции ВНОК «Дисплазии соединительной ткани» по подготовке национальных рекомендаций по наследственным нарушениям соединительной ткани [12].

Несмотря на полиорганность поражений при ДСТ, ведущей патологией, сокращающей жизнь пациентов, является кардиоваскулярная. Как показали исследования, частота фенотипических проявлений ДСТ прямо коррелирует с частотой сердечной стигматизации.

При увеличении количества фенотипических проявлений ДСТ (с 3-4 до 10-12) достоверно увеличивалась частота сердечной стигматизации с 40% до 86,9 % [7].

Особенность морфогенеза соединительной ткани заключается в том, что она участвует в формировании каркаса сердца практически на всех этапах онтогенеза. Поэтому влияние любого повреждающего фактора может привести к развитию дисплазии соединительной ткани сердца и формированию малых аномалий сердца (МАС), т.е. анатомическим изменениям архитектоники сердца и магистральных сосудов, не приводящим к грубым нарушениям функций сердечно-сосудистой системы [13]. Отношение к МАС становится всё более серьёзным в аспекте их роли в сроках манифестации и характере последующей кардиальной патологии [14, 15].

В 1987 году в классификации заболеваний сердечно-сосудистой системы Нью-Йоркской ассоциации кардиологов был выделен в самостоятельную нозологическую форму синдром диспластического сердца (малые аномалии сердца), включающий аневризму межпредсердной перегородки, пролапс митрального, аортального, трехстворчатого клапанов, асимметрию трехстворчатого и аортального клапанов, ложные хорды левого желудочка, аномальные трабекулы левого желудочка и др.

В настоящее время пользуются рабочей классификацией МАС, предложенной С.Ф.Гнусаевым и соавт. [16]. Наиболее часто встречаются пролапс митрального клапана (ПМК), ложные хорды левого желудочка и повышенная трабекулярность желудочков сердца [17], частота их выявления в популяции составляет 3-10% (у женщин в 3 раза чаще, чем у мужчин), причем в возрасте до 12 лет колеблется от 22,5% до 39-68,9% [1, 16]. Клиническая значимость других МАС еще только изучается. Так, асимметрия створок трехстворчатого аортального клапана может создавать условия для возникновения турбулентного потока крови в аорте, что является одним из пусковых механизмов развития кальциноза и в последующем стеноза аортального клапана [18, 19]. Тот факт, что МАС в популяции выявляются достаточно часто и у многих людей могут вообще не проявляться какими-либо клиническими отклонениями от нормы, позволяет

некоторым исследователям считать, что МАС являются вариантами нормы или пограничными состояниями. Однако подобные малые аномалии сердца могут с годами становиться причиной самых разнообразных осложнений или усугублять другие патологические состояния или заболевания [20].

МАС являются морфологической основой функциональных изменений сердечной деятельности, а при органических поражениях сердца могут усугублять их прогноз [21]. По данным некоторых авторов, МАС сочетаются с электрической нестабильностью миокарда, проявляющейся различными нарушениями ритма. Аритмический синдром входит в группу синдромов, определяющих танатогенез у лиц с ДСТ [1, 2, 22]. По данным Викторовой И.А. (2007), у половины внезапно умерших лиц молодого возраста обнаруживаются признаки дисплазии соединительной ткани [10]. Диспластическое сердце лежит в основе многих случаев внезапной сердечной смерти лиц молодого возраста, причинами являются фатальные нарушения ритма и проводимости, разрывы и аневризмы аорты, коронарных и мозговых артерий [7, 23].

Самым распространенным проявлением диспластического сердца является идиопатическое пролабирование митрального клапана. Интерес к изучению ПМК объясняется, прежде всего, его широкой распространенностью в общей популяции (1,8-38%) и тяжестью осложнений [8, 24]. Клинической значимости ПМК посвящена основная литература. Вопросы ведения пациентов с ПМК стали предметом рассмотрения Американской коллегии кардиологов и рабочей группы Американской ассоциации сердца [25]. Популяция больных с первичным ПМК полиморфна, гетерогенна, характеризуется широким диапазоном клинических проявлений [16, 26, 27]. Вполне очевидно, что изучение характера сочетаний стигм с ПМК будет способствовать совершенствованию диспансеризации указанной группы пациентов для своевременного выявления патологических изменений, способных послужить причиной формирования осложнений [28].

Прогноз для больного с ПМК определяется степенью митральной регургитации [29, 30]. При этом любая степень пролабирования приводит к изменениям перфузии миокарда, изменениям чаще в области передней стен-

ки ЛЖ и межжелудочковой перегородки [17]. Гемодинамически значимая митральная регургитация обычно связана с миксоматозным перерождением структур клапанного аппарата и характеризуется диффузным поражением фиброзного слоя, деструкцией и фрагментацией коллагеновых и эластических волокон, усиленным накоплением гликозаминогликанов во внеклеточном матриксе [31]. У половины больных с ПМК гистологическими и гистохимическими методами обнаружено миксоматозное перерождение проводящей системы сердца, а также внутрисердечных нервных волокон. Миксоматозная дегенерация створок митрального клапана, хорд, подклапаных структур - это генетически детерминированный процесс, в основе лежит дефект синтеза коллагена III типа. Первичный локус аутосомно-доминантного миксоматоза при ПМК локализован в хромосоме 16 [32].

Многие авторы в своих публикациях указывают на взаимосвязь ПМК с нарушениями ритма сердца [7, 27, 42]. Частота выявления желудочковых экстрасистол колеблется от 18% до 91%, наджелудочковых экстрасистол - в пределах 16-80%. [33]. Патогенетическими факторами нарушения сердечного ритма считаются миксоматозная дегенерация проводящей системы сердца и створок (особенно задней), а также митральная регургитация [34]. В генезе наджелудочковых аритмий особое значение придается раздражению субэндокардиальных участков левого предсердия регургитирующей струей крови, что приводит к развитию очагов эктопического возбуждения [27]. В числе причин желудочковых нарушений ритма рассматривают гиперсимпатикотонию, аномальную тракцию папиллярных мышц, множественные хорды в полости левого желудочка [16].

К осложнениям ПМК относят разрывы сухожильных хорд; инфекционный эндокардит; тромбоэмболии с развитием преходящих нарушений мозгового кровообращения; эмболии артерий сетчатки с частичной или полной утратой зрения; острая сердечная недостаточность; внезапная смерть. Основной причиной внезапной смерти при ПМК являются желудочковые тахикардии. Наибольшая их частота наблюдается при семейных формах ПМК [35, 36]. Важным прогностическим признаком внезапной смерти при ПМК может

быть вариабельность интервала QT на электрокардиограмме [1, 15]. Доказано, что выраженная дисперсия интервала QT ассоциируется с повышенным риском возникновения ЖТ и внезапной смерти [37, 38]. Некоторые авторы (Ягода А.В. (2002), Гладких Н.Н. (2002)) рассматривают синдром ранней реполяризации желудочков как кардиальный маркер ДСТ [39].

ПМК может сочетаться с другими формами МАС - наиболее часто с аномально расположенными хордами (12%). Ложные («дополнительные», «аномально расположенные») хорды - это МАС, проявляющиеся наличием в полости желудочков добавочных соединительнотканых образований в виде тяжей, которые в отличие от нормально расположенных хорд, имеют эктопическое прикрепление не к створкам атриовентрикулярных клапанов, а к свободным стенкам желудочков и межжелудочковой перегородке [40, 41]. Частота выявления аномально расположенных хорд колеблется от 2,5 до 95% [1]. Значительно чаще, чем у практически здоровых людей (21%), ложные хорды левого желудочка выявляются при различной сердечно-сосудистой патологии: ИБС и дилатационной кардиомиопатии (25-43%), атеросклеротическом и ревматическом поражении сердца (38%) [42]. Ложные хорды ЛЖ (ЛХЛЖ) генетически детерминированы и наследуются по аутосомно-доминантному типу, их топография у детей и родителей совпадают. ЛХЛЖ встречаются в 2 раза чаще у мужчин, чем у женщин. Единичные ЛХЛЖ диагностируются наиболее часто, примерно в 61,6% случаев, по две ЛХЛЖ было выявлено у 15,6%, по три - только в 2,7% случаев. При этом наиболее распространено поперечное расположение ЛХЛЖ (65,4%), вдвое реже встречается диагональное, а продольное расположение ЛХЛЖ выявлено в 2,3% случаев [1, 7, 43].

В зависимости от положения аномальной хорды в камере сердца, ее растяжимости, локализации участков прикрепления возникают структурные и функциональные нарушения сердца. К структурным нарушениям относятся надрывы хорды, повреждение эндокарда длинной аномальной нитью с малой сократимостью. К тому же в тканях, расположенных в участках прикрепления хорды, в результате постоянной тракции происходит нарушение регионарного кровотока и формируются зоны

фиброза. Короткие хорды с низкой растяжимостью препятствуют расслаблению желудочка, изменяют геометрию его полости, predisполагают к нарушению биомеханики и геометрии сердца. При наличии аномального поперечно расположенного тяжа определяется турбулентный внутрисердечный кровоток, оказывающий повреждающее действие на ткани самой хорды и эндокард. Показано (Трисветова Е.Л., 2003), что поперечные (в средней трети) ЛХЛЖ ограничивают его диастолическое расслабление, что создает предпосылки для развития острой сердечной недостаточности при чрезмерной физической нагрузке. [42].

Основное клиническое значение ЛХЛЖ заключается в том, что они являются одной из возможных причин аритмий, так как могут содержать дополнительные пути проведения импульса (клетки Пуркинье). Наиболее часто при ЛХЛЖ выявляются наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия. Продольно расположенные ЛХЛЖ чаще сочетаются с нарушениями ритма сердца по сравнению с поперечными и диагональными хордами [35, 44, 45, 46].

До сих пор не существует единого мнения о механизмах развития нарушений ритма сердца при ЛХЛЖ [1]. Основные механизмы нарушения ритма при ДСТ следующие: нарушения автоматизма, триггерная активность, Re-entry. Предрасполагающими факторами аритмогенеза являются: неполноценность внеклеточного матрикса; дисфункция миокарда ЛЖ; состояние клапанно-хордального аппарата (ПМК, ДХЛЖ, миксоматозная дегенерация створок, митральная регургитация); мышечные мостики; дополнительные пути проведения импульса; электролитные сдвиги (гипомагниемия); гормональные сдвиги (гиперпролактинемия) [45].

Прогностически неблагоприятным видом аритмии является фибрилляция предсердий. При анализе причин возникновения фибрилляции предсердий (ФП) можно условно выделить две группы факторов: непосредственно провоцирующие приступ аритмии и структурные основы электрофизиологических явлений, обуславливающих ФП. Последние ассоциируются, в том числе с особым расположением волокон соединительной ткани и проводящей системы в предсердиях и устье легочных вен [1]. У больных ишемической болез-

нью сердца имеется достоверная взаимосвязь между наличием фибрилляции предсердий и выраженностью клинических проявлений дисплазии соединительной ткани [35].

В большинстве случаев единичные ЛХЛЖ не оказывают влияние на качество жизни и прогноз, однако множественные ЛХЛЖ, особенно лежащие на путях притока или оттока крови, могут вызывать электрическую нестабильность миокарда, нарушения внутрисердечной проводимости, релаксационной функции сердца, снижение толерантности к физическим нагрузкам. Все эти проявления значительно усиливаются при наличии других фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани. Лица, имеющие ЛХЛЖ, как и все пациенты с МАС, должны быть отнесены в группу риска ввиду возможности наложения инфекционного эндокардита, развития пароксизмальных нарушений ритма сердца, синкопальных состояний, образования внутрисердечных тромбов. ЛХЛЖ в сочетании с дисплазией соединительной ткани могут усугублять прогноз у больных с ИБС [7, 44, 45].

Учитывая большую распространенность ИБС и ДСТ в популяции, не исключается возможность частого сочетания этих патологических состояний. Наиболее характерными вариантами течения ИБС на фоне ДСТ являются: аритмический, коронарный синдром «Х». Для больных ишемической болезнью сердца сочетающейся с недифференцированной дисплазией соединительной ткани характерно более значительное увеличение размеров всех отделов аорты и изменение геометрии левого желудочка, не связанное с артериальной гипертензией [47]. Установлено, что при ИБС, сочетающейся с дисплазией соединительной ткани, увеличивается число случаев фибрилляции предсердий [48], а также повышается встречаемость желудочковой экстрасистолии и пароксизмальной желудочковой тахикардии по сравнению со случаями ИБС, протекающей в изолированной форме. Наличие дисплазии соединительной ткани у больных ИБС приводит к усилению ишемического ремоделирования миокарда. Сочетание дисплазии соединительной ткани и диастолической дисфункции левого желудочка оказывает негативное влияние на ишемизированный миокард по сравнению с изолированным присутствием каждого из этих двух факторов в плане повышения

аритмогенности и усиления процессов ремоделирования сердечной мышцы [49]. По данным Солодухина А.К. (2007), у больных ИБС на фоне ДСТ чаще выявляется удлинение интервала Q-T, наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма, а при сочетании пролабирования атриовентрикулярных клапанов с ЛХЛЖ частота аритмических осложнений увеличивается в 2-2,5 раза [47].

Митральная регургитация и миксоматозная дегенерация, особенно в сочетании с ЛХЛЖ, оказывают существенное влияние на кардиогемодинамику. Расположение ЛХЛЖ в средней и верхней трети левого желудочка может привести к определенным изменениям внутрисердечной гемодинамики, проявляющейся снижением фракции выброса и степени укорочения передне-заднего размера ЛЖ [50].

Различные диспластические синдромы и фенотипы ассоциированные с ИБС следует рассматривать как фактор риска развития пароксизмальной фибрилляции предсердий (ПФП). Особый вклад в развитие ПФП вносит ПМК, сопровождающийся утолщением створок, митральной регургитацией и внешними признаками ДСТ. Сочетание двух и более МАС у больных ИБС может рассматриваться как свидетельство повышенного риска развития ПФП [51].

Наличие недифференцированной ДСТ усугубляет течение ИБС, у таких пациентов отмечается увеличение размеров левого предсердия, корня аорты, характерно более частое развитие фиброза кольца митрального клапана [51].

Вместе с тем до настоящего времени отсутствуют литературные данные о частоте и распространенности сочетания ИБС и НДСТ, недостаточно сведений об особенностях течения ИБС на фоне ДСТ, нет указаний на критерии выявления и тактики ведения таких больных, первичной профилактики аритмических осложнений.

Литература

1. Земцовский, Э. В. Соединительнотканная дисплазия сердца / Э. В. Земцовский. – СПб. : Политекс, 2000. – 115 с.
2. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани : рук. для врачей / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2009. – 704 с.
3. Торшин, И. Ю. Дисплазия соединительной ткани, магний и нуклеотидные полиморфизмы / И. Ю. Торшин, О. А. Громова // Кардиология. – 2008. – № 10. – С. 14-20.
4. Сердце и гипермобильный синдром: клинико-инструментальные сопоставления с учетом полиморфизма гена MMR-3 / Н. А. Шостак [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2009. – № 7. – С. 49-51.
5. The genetics of mitral valve prolapse / J. B. Grau [et al.] // Clin. Genet. – 2007 Oct. – Vol. 72, N 4. – P. 288-295.
6. Дроздовська, С. Б. Алельний поліморфізм генів, асоційованих з фізичною працездатністю, у спортсменів різних видів спорту / С. Б. Дроздовська, В. Є. Досенко, В. М. Ільїн // Вісник українського товариства генетиків і селекціонерів. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 235-244.
7. Земцовский, Э. В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце : аналитический обзор / Э. В. Земцовский. – СПб. : Ольга, 2007. – 80 с.
8. Нечаева, Г. И. Диагностика дисплазии соединительной ткани у лиц среднего и пожилого возраста в практике семейного врача / Г. И. Нечаева, И. А. Викторова, И. Ю. Калинина // Российский семейный врач. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 47-54.
9. Земцовский, Э. В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: состояние и перспективы развития представлений о наследственных расстройствах соединительной ткани / Э. В. Земцовский // Дисплазия соединительной ткани. – 2008. – № 1. – С. 5-9.
10. Нечаева, Г. И. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов / Г. И. Нечаева, И. А. Викторова. – Омск : Типография БЛАНКОМ, 2007. – 188 с.
11. Ho, N. C. Marfan's syndrome / N. C. Ho, J. R. Tran, A. Vektas // Lancet. – 2005 Dec. – Vol. 366, N 9501. – P. 1978-1981.
12. Наследственные нарушения соединительной ткани : российские рекомендации / Всероссийское научное общество кардиологов ; Секция дисплазии соединительной ткани сердца. – Москва, 2009. – 24 с.
13. Белозеров, Ю. М. Ультразвуковая семиотика и диагностика в кардиологии детского возраста / Ю. М. Белозеров, В. В. Болбиков. – М. : МЕДпресс, 2001. – 171 с.
14. Сторожаков, Г. И. Оценка индивидуального прогноза при пролапсе митрального клапана / Г. И. Сторожаков, Г. С. Верещагина, Н. В. Мальшева // Атмосфера. Кардиология. – 2004. – № 4. – С.14-18.

15. Сторожаков, Г. И. Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана / Г. И. Сторожаков, Г. С. Верещагина, Н. В. Малышева // Сердечная недостаточность. – 2001. – Т. 1, № 6. – С. 287-290.
16. Гнусаев, С. Ф. Клиническое значение малых аномалий сердца у детей / С. Ф. Гнусаев, Ю. М. Белозеров, А. Ф. Виноградов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – Т. 51, № 4. – С. 20-25.
17. Яковлев, В. М. Соединительнотканная дисплазия митрального клапана / В. М. Яковлев, Р. С. Карпов, Е. В. Швецова. – Томск : Сибирский издательский дом, 2004. – 144 с.
18. Braunwald, E. Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine / E. Braunwald, D. P. Zipes, P. Libby. – 6th ed. – Philadelphia ; London : Saunders, 2001. – 2297 p.
19. Асимметрия аортальных полулуний – критерии эхокардиографической диагностики / Н. Н. Парфенова [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 11, Медицина. – 2010. – № 1. – С. 30-38.
20. Земцовский, Э. В. Наследственные нарушения соединительной ткани и внезапная сердечная смерть / Э. В. Земцовский, Э. Г. Малеев, Е. Б. Лунева // Вестник аритмологии. – 2011. – № 63. – С. 61-65.
21. Гладких, Н. Н. Дисрегуляция сердечно-сосудистой системы и возможности её ранней диагностики при синдроме дисплазии соединительной ткани : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Н. Н. Гладких. – Ставрополь, 2002. – 153 с.
22. Яковлев, В. М. Электрофизиологическое ремоделирование левого желудочка при наследственной соединительнотканной дисплазии сердца: концептуальная модель электрогенеза / В. М. Яковлев, Г. Я. Хайт, С. В. Гусев // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 2. – С. 18-21.
23. Cardiac arrhythmias and sudden cardiac death in women / C. Rogge [et al.] // Z. Kardiol. – 2004 Jun. – Vol. 93, N 6. – P. 427-438.
24. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology / A. Vahanian [et al.] // Eur. Heart J. – 2007 Jan. – Vol. 28, N 2. – P. 230-268.
25. ACC/AHA 2006 Guideline for the Management of Patient with Valvular Heart Disease : a report of the American College of Cardiology / R. O. Bonow [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 114, N 5. – P. 84-231.
26. Клеменов, А. В. Первичный пролапс митрального клапана: современный взгляд на проблему / А. В. Клеменов. – Нижний Новгород, 2002. – 46 с.
27. Мартынов, А. И. Пролапс митрального клапана. Часть II. Нарушения ритма и психологический статус / А. И. Мартынов [и др.] // Кардиология. – 1998. – Т. 38, № 2. – С. 74-81.
28. Гладких, Н. Н. Информативность сочетания внешних стигм с пролапсом митрального клапана в диагностике костно-мышечных и экстракардиальных висцеральных изменений / Н. Н. Гладких // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 2. – С. 23-26.
29. Geometry of the proximal isovelocity surface area in mitral regurgitation by 3-dimensional color Doppler echocardiography: difference between functional mitral regurgitation and prolapse regurgitation / Y. Matsumura [et al.] // Am. Heart J. – 2008 Feb. – Vol. 155, N 2. – P. 231-238.
30. Верещагина, Г. Н. Диспластическое сердце. Частота и характер нарушений ритма / Г. Н. Верещагина, И. А. Холкина // IV Международный Славянский конгресс по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим-2000». – СПб., 2000. – С. 46.
31. Басаргина, Е. Н. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца у детей / Е. Н. Басаргина // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 129-133.
32. Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral valve prolapse to chromosome 16p11.2-p12.1 / S. Disse [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 1999 Nov. – Vol. 65, N 5. – P. 1242-1251.
33. Бугаева, И. В. Некоторые клинико-электрокардиографические особенности, ассоциируемые с сочетанным кардиальным и билиарным диспластическим синдромом / И. В. Бугаева, В. Ф. Антюфьев, Л. Н. Будкарь // Уральский кардиологический журнал. – 2001. – № 2. – С. 28-30.
34. Wroblewska-Kaluzewska, M. Arrhythmia and repolarization in children with mitral valve prolapse / M. Wroblewska-Kaluzewska, A. Piorecka-Makula, A. Tomik // Wiad. Lec. – 2000. – Vol. 53, N 9-10. – P. 513-517.
35. Форстер, О. В. Имеется ли взаимосвязь между степенью дисплазии соединительной ткани, «эмоциональным статусом» и фибрилляцией предсердий у больных с ишемической болезнью сердца? / О. В. Форстер, Ю. Г. Шварц // Вестник аритмологии. – 2004. – № 33. – С. 18-21.
36. Mitral valve prolapse and sudden death: a case report / A. Mokaddem [et al.] // Tunis. Med. – 2002 Jun. – Vol. 80, N 6. – P. 349-351.
37. Risk stratification in the Long-QT Syndrome / S. G. Priori [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2003 May. – Vol. 348, N 19. – P. 1866-1874.

38. Шуленин, С. Н. Клиническое значение синдрома ранней реполяризации желудочков, алгоритм обследования пациентов / С. Н. Шуленин, С. А. Бойцов, А. Л. Бобров // Вестник аритмологии. – 2008. – № 50. – С. 33-39.
39. Ягода, А. В. Синдромы перевозбуждения и ранней реполяризации желудочков при недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А. В. Ягода, Н. Н. Гладких // Вестник аритмологии. – 2003. – № 32. – С. 75-78.
40. Домницкая, Т. М. Аномально расположенные хорды сердца / Т. М. Домницкая. – М. : Медпрактика-М, 2007. – 96 с.
41. Artificial chordae for pediatric mitral and tricuspid valve repair / R. Boon [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2007 Jul. – Vol. 32, N 1. – P. 143-148.
42. Трисветова, Е. Л. Анатомическая характеристика малых аномалий развития сердца / Е. Л. Трисветова, О. А. Юдина // Военная медицина. – 2006. – № 1. – С. 73-76.
43. High prevalence of false chordae tendinae in patients without left ventricular tachycardia / S. K. Gualano [et al.] // Pacing Clin Electrophysiol. – 2007 Jan. – Vol 30, N 1. – P. 156-159.
44. Выявление предикторов ранней и внезапной смерти при дисплазиях соединительной ткани как основа ее профилактики / Г. И. Нечаева [и др.] // Медицина критических состояний. Кардиология. – 2006. – № 4. – С. 18-26.
45. Яковлев, В. М. Нарушения ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца / В. М. Яковлев, Р. С. Карпов, Ю. Б. Белан. – Омск : Агентство курьер, 2001. – 160 с.
46. Добавочная хорда левого желудочка и синдром ранней реполяризации желудочков / О. С. Антонов [и др.] // Кардиология. – 1988. – Т. 28, № 9. – С. 82-84.
47. Солодухин, К. А. Особенности течения ишемической болезни сердца на фоне синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани / К. А. Солодухин, А. С. Свистов, А. Е. Филиппов // Военно-медицинский журнал. – 2007. – Т. 328, № 1. – С. 4-7.
48. Лобанов, М. Ю. Дисплазия соединительной ткани как фактор риска развития фибрилляции предсердий у больных ИБС / М. Ю. Лобанов, К. У. Давтян, Э. В. Земцовский // VII Всерос. конф. «Современные возможности холтеровского мониторирования». – СПб., 2006. – С. 79-80.
49. Евсевьева, М. Е. Дисплазия соединительной ткани и диастолическая дисфункция при ИБС в аспекте взаимосвязи с аритмическим синдромом / М. Е. Евсевьева, Е. А. Власянец, О. Н. Алейник // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 2. – С. 58-63.
50. Махмудова, Ф. М. Особенности кардиогемодинамики и функционального состояния миокарда левого желудочка и подростков с дисплазией соединительной ткани сердца / Ф. М. Махмудова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 119-123.
51. Земцовский, Э. В. Диспластические синдромы и фенотипы как предикторы пароксизмов фибрилляции предсердий у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца / Э. В. Земцовский, М. Ю. Лобанов, К. У. Давтян // Вестник аритмологии. – 2009. – № 56. – С. 14-19.

Поступила 25.05.2014 г.

Принята в печать 05.08.2014 г.

Сведения об авторах:

Масловская М.В. – аспирант кафедры госпитальной терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Лоллини В.А. - д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: 210023, Республика Беларусь, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра госпитальной терапии. E-mail: marina.maslovskaja@mail.ru - Масловская Марина Владимировна.

© ПИЛАНТ Д.А., ЛОЛЛИНИ В.А., 2014

ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО И ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ПАРОКСИЗМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

ПИЛАНТ Д.А.*, ЛОЛЛИНИ В.А.**

*УЗ «Витебский областной кардиологический диспансер», Республика Беларусь

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

Резюме.

Цель исследования: определить у пациентов с артериальной гипертензией и пароксизмами ФП взаимосвязь клинического статуса, уровня N-терминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида и структурно-функциональных показателей с параметрами электрического ремоделирования сердца. Методы исследования: клинические, тест 6-минутной ходьбы, оценка клинического состояния по ШОКС, инструментальные (ЭКГ, ЭхоКГ, ЧП ЭС), лабораторные, статистические.

Результаты. Установлено, что госпитализированные по поводу пароксизма ФП пациенты с АГ представлены преимущественно лицами женского пола с длительным анамнезом артериальной гипертензии и имеют клинические признаки ХСН низких функциональных классов (ФК I–II по NYHA). В вышеуказанной группе пациентов структурно-функциональное ремоделирование сердца характеризуется концентрической гипертрофией миокарда и диастолической дисфункцией ЛЖ с развитием у 30% пациентов диастолической сердечной недостаточности. Отмечена взаимосвязь степени диастолических расстройств и отдельных параметров электрического ремоделирования с клиническим течением ФП.

Выводы. Таким образом, при оценке параметров электрического ремоделирования доказана взаимосвязь нарушений предсердного проведения возбуждения с клиническими, лабораторными и эхокардиографическими данными, отражающими развитие диастолической сердечной недостаточности, что подтверждает её влияние на электрофизиологические свойства миокарда и, как следствие, на развитие и тяжесть течения ФП.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, электрическое ремоделирование сердца.

Abstract.

Objectives. To identify the relationship of clinical status, N-terminal fragment of probrain natriuretic peptide level and structural heart parameters with those of electrical remodelling in hypertensive patients with atrial fibrillation (AF) paroxysms.

Material and methods. Clinical methods, 6-minute walk test, the clinical status evaluation by means of clinical status assessment scale, instrumental (ECG, echocardiography, transesophageal atrial electrostimulation), laboratory and statistical methods were used.

Results. It has been established that hospitalized due to paroxysm of AF patients with hypertension are represented by predominantly females with continuous arterial hypertension anamnesis and clinical signs of low functional HF class (NYHA I–II). In this group of patients structural and functional heart remodelling includes concentric myocardial hypertrophy and diastolic dysfunction of the left ventricle with diastolic HF development in 30% of patients. The relationship between LV diastolic disorders and AF paroxysms severity and frequency has been revealed.

Conclusions. Thus, during the electric remodelling parameters assessment it has been proved that there is the relationship of atrial conduction disorders with clinical, laboratory and echocardiographic data, that confirms diastolic HF impact on myocardial electrophysiological properties and consequently on AF development and severity.

Key words: heart failure, atrial fibrillation, hypertension, N-terminal probrain natriuretic peptide, electrical heart remodelling.

Артериальная гипертензия (АГ) и фибрилляция предсердий (ФП) часто сочетаются друг с другом. По данным популяционных исследований частота АГ у пациентов с ФП составляет более 25% [ESC, 2010]. По данным Фрамингемского исследования АГ являлась ведущим фактором ассоциирующимся с повышенным риском развития ФП.

Точный механизм влияния АГ и связь её отдельных компонентов с развитием ФП не до конца изучены. По мнению отдельных авторов, в формировании структурно-функционального и электрофизиологического субстрата ФП у пациентов с АГ важную роль играет диастолическая дисфункция ЛЖ (ДД ЛЖ), повышение давления наполнения ЛЖ и развитие ХСН, способствуя ремоделированию камеры левого предсердия и изменению его электрофизиологических свойств [1]. Ремоделирование левого предсердия при этом рассматривается как субстрат пространственно временной организации ФП [2].

В настоящее время взаимосвязь проаритмических показателей и влияние диастолической дисфункции ЛЖ на электрофизиологические свойства миокарда и возникновение ФП у пациентов с АГ остаются невыясненными [3].

Целью работы было определить у пациентов с артериальной гипертензией и пароксизмами ФП взаимосвязь клинического статуса, уровня N-терминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида и структурно-функциональных показателей с параметрами электрического ремоделирования сердца.

Методы

Проведено комплексное обследование 60 пациентов с АГ, госпитализированных в кардиологическое отделение УЗ «Витебский областной кардиологический диспансер» по поводу пароксизма ФП в период с 2010 по 2013 гг., составивших основную группу (ОГ). Из них 39 женщин (65%) и 21 мужчина (35%). Восстановление синусового ритма на госпитальном этапе у пациентов ОГ было проведено с использованием фармакологической кардиоверсии в первые 3 суток.

Критериями включения пациентов в исследование были: диагноз – АГ в сочетании с пароксизмами ФП, возраст старше 30 лет,

наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: снижение ФВ ЛЖ < 50%, патология клапанного аппарата, подтвержденный синдром слабости синусового узла, ишемическая болезнь сердца, злоупотребление алкоголем, патология щитовидной железы. Контрольная группа (КГ) включала 30 пациентов с АГ, сопоставимых по возрасту, полу и степени АГ с основной группой.

Обследование пациентов происходило в два этапа: первый – стационарный, второй – амбулаторный, на котором не ранее 1 месяца после восстановления синусового ритма и выписки из стационара пациентам проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) и чреспищеводное электрофизиологическое исследование (ЧП ЭФИ).

О наличии ХСН и ее функциональном классе (ФК) судили на основании анализа клинических данных, результатов теста 6-минутной ходьбы, с учетом классификации ХСН по NYHA, а также по данным шкалы оценки клинического состояния (ШОКС, модификация В.Ю.Мареева, 2000 г.).

При установлении клинической тяжести пароксизмов ФП руководствовались градацией европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA). По частоте пароксизмы ФП делили на редкие, средней частоты, частые и сверхчастые. Также на основании анамнестических данных отмечали длительность аритмического анамнеза.

Ультразвуковое исследование сердца выполняли на аппаратах VIVID 7 «GE» и HD-11 «Philips» фазированным датчиком 2–4 МГц, по стандартной методике. Обследования проводились на фоне синусового ритма. Систолическую функцию считали сохраненной при ФВ $\geq 50\%$.

Диастолическая функция ЛЖ исследовалась методом доплер-ЭхоКГ и тканевой доплер-ЭхоКГ (ТДЭхоКГ) из апикальной 4-камерной позиции по стандартной методике. Всем пациентам рассчитывали индекс диастолического наполнения ЛЖ (Е/Е') и индекс жесткости ЛЖ (ИЖ ЛЖ). Использование Е/Е' позволяло определить среднее давление в левом предсердии (Ср.д.ЛП). Признаками гемодинамической перегрузки левого предсердия (ЛП) считали повышение индекса объема ЛП >34 мл/м² и Ср.д.ЛП >15 мм рт.ст.

ЧПЭС проводилась в соответствии с общепринятой методикой [4] на комплексе для проведения ЧП ЭФИ «Эзотест» (г.Москва). Исследование проводилось на фоне полной отмены антиаритмических препаратов продолжительностью не менее 5 периодов полувыведения.

Диагностическая стимуляция включала в себя асинхронную, учащающую и программную стимуляцию предсердий. Во время проведения ЧПЭФИ определялись следующие показатели: время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ), скорректированное время восстановления функции синусового узла (КВВФСУ), эффективный рефрактерный период АВ-узла (ЭРП АВ-узла), точка Венкебаха (ТВ). Для регистрации униполярной чрепщелеводной и поверхностной ЭКГ использовался комплекс электрокардиологический «Интекард» (г.Минск). На полученной электрограмме выделяли точки отсчета для определения времени внутри- и межпредсердного проведения возбуждения: время межпредсердного проведения возбуждения (ВМПП), время проведения возбуждения по левому предсердию (ВВЛП), общее время внутрипредсердного проведения (ОВВП) [5].

Лабораторная диагностика, кроме стандартных общеклинических анализов, включала определение уровня N-концевого предшественника натрийуретического пептида в сыворотке крови пациента. Концентрацию NT-proBNP выше 125 пг/мл рассматривали как маркер СН.

Полученные данные подвергались статистической обработке с помощью пакета прикладных таблиц «Statistica» (Version 6-Index, StatSoft Inc., США) и «Excel». По результатам проверки с использованием критерия Шапиро–Уилка распределение большинства количественных признаков в выборочной совокупности не соответствовало закону нормального распределения, в связи с этим применены методы непараметрической статистики. Для систематизации полученных результатов использована описательная статистика, при этом данные представлены в виде медианы (Me), нижнего 25-й (LQ) и верхнего 75-й квартилей (UQ). Для оценки значимости различий между группами по количественным признакам применен критерий Уилкоксона при сравнении 2 зависимых групп, критерий Манна–Уитни –

при сравнении двух независимых групп, критерий Краскела–Уоллиса – для 3 несвязанных групп. Уровень корреляционных связей оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Статистическая значимость считалась достоверной при вероятности α -ошибки $p < 0,05$.

Результаты

При оценке клинических симптомов и степени их выраженности у пациентов ОГ установлена СН, которая соответствовала ФК I по ШОКС (43 чел.; 72%), ФК II у 17 пациентов (28%). Переносимость физической нагрузки по данным теста 6-минутной ходьбы соответствовала ФК I у 23 чел. (38%), ФК II у 36 чел. (60%) и ФК III у 1 чел. (2%) по NYHA. При сравнении результатов тяжести ХСН у пациентов по ШОКС и по классификации NYHA отмечена положительная корреляционная связь ($r=0,56$; $p < 0,05$), свидетельствующая о сопоставимости указанных методов оценки тяжести ХСН.

Средняя продолжительность аритмического анамнеза ФП среди лиц ОГ составила 5 лет, частота пароксизмов ФП соответствовала 2 баллам. При оценке клинической тяжести пароксизмов ФП руководствовались градацией EHRA. В среднем тяжесть пароксизмов ФП соответствовала 2 классу. Отмечено, что в обеих группах пациентов выявлены признаки метаболических нарушений, в ОГ была более высокой степень ожирения и частота нарушений углеводного обмена, однако недостоверно.

При оценке данных ЭхоКГ отмечено, что в обеих группах имелись признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. При анализе геометрической модели ЛЖ в ОГ пациентов установлена концентрическая гипертрофия ЛЖ: ИММ ЛЖ у мужчин 119 (107; 124,5) г/м², у женщин 106 (91; 114) г/м², 2H/D 0,46 (0,42; 0,52).

Выявлены различия между группами ($p < 0,05$) по времени замедления раннего наполнения ЛЖ (ВЗРН), индексу жесткости ЛЖ и показателю E' тканевого доплера, что свидетельствовало о более выраженном нарушении процессов активного расслабления и эластичности ЛЖ у пациентов ОГ. У пациентов ОГ в сравнении с КГ отмечались достоверно большие значения индекса диастолического наполнения (E/E'), индекса объема ЛП, расчетного среднего давления в ЛП и СДЛА. Зна-

чения индекса объема ЛП >34 мл/м² и Ср.д.ЛП >15 мм рт.ст. подтверждали наличие перегрузки ЛП.

У всех пациентов ОГ значение ФВ ЛЖ было $\geq 50\%$, в среднем 66,5 (61; 70)%, что свидетельствовало о сохраненной систолической функции ЛЖ. Напротив, нарушение диастолической функции ЛЖ было выявлено у всех пациентов ОГ и представлено в следующей пропорции: замедление релаксации ЛЖ у 33 чел. (55%), псевдонормальный тип у 27 чел. (45%), рестриктивный тип выявлен не был. В КГ ультразвуковые признаки ДД ЛЖ регистрировались у 47% пациентов и характеризовались замедленной релаксацией ЛЖ.

В соответствии с типом ДД ЛЖ пациенты ОГ были разделены на две подгруппы. В данных подгруппах, по мере роста степени ДД ЛЖ, отмечалось достоверное увеличение ИО ЛП, СДЛА, степени МР и индекса жесткости ЛЖ, а также снижение ВЗРН. Вышеуказанные различия свидетельствовали о более выраженном структурно-функциональном ремоделировании камер сердца у пациентов с псевдонормальным типом ДД ЛЖ (табл. 1).

Необходимо отметить, что у 7 (21%) обследованных пациентов 1-й подгруппы и у 11 человек (41%) 2-й подгруппы в состоянии по-

кой выявлено значение показателя E/E' превышающее 15 усл. ед., что указывало на развитие у этих пациентов СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ. В группе контроля показатель E/E' колебался в диапазоне от 8 до 12, что не превышало верхней границы нормы.

В ОГ была выше степень митральной регургитации (МР) в сравнении с КГ, однако недостоверно. Хотя между пациентами с разными типами ДД ЛЖ различия были значимыми ($p<0,05$). Полученные данные указывают на то, что степень МР является закономерным следствием ремоделирования сердца и в то же время вероятным фактором его прогрессирования.

Кроме показателей эхокардиографии, пациенты ОГ в зависимости от степени ДД ЛЖ различались по количеству баллов ШОКС, классу тяжести и частоте пароксизмов ФП, что указывало на более тяжелое течение пароксизмов ФП у пациентов 2 подгруппы (с псевдонормальным типом ДД ЛЖ).

При корреляционном анализе Спирмена установлено, что у обследованных пациентов ОГ степень ДД ЛЖ коррелировала с тяжестью СН по NYHA ($r=0,64$; $p<0,05$), ШОКС ($r=0,62$; $p<0,05$), частотой ($r=0,48$; $p<0,05$) и классом тяжести пароксизмов ФП по EHRA

Таблица 1 – Показатели структурно-функционального ремоделирования сердца у обследованных групп пациентов

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Основная группа		
		n=60	Замедление релаксации ЛЖ (1-я подгр.; n=33)	Псевдонормальный тип (2-я подгр.; n=27)
ФВ ЛЖ, %	72 (65; 77)	66,5 (61; 70)	67 (61; 70)	66 (62; 69)
ИММ ЛЖ, г/м ²				
Мужчины	117,5(105,5;130,5)	119(107;124,5)	116 (100; 132)	120 (115; 129)
Женщины	104 (87,5; 118)	106 (91; 114)	106 (90; 118)	104 (86; 116)
Индекс сферичности ЛЖ, 2H/D	0,4 (0,37; 0,55)	0,46(0,42;0,52)	0,45 (0,4; 0,52)	0,46(0,44;0,51)
ВЗРН, мс	210 (190; 240)	190 (161; 210)*	210 (200; 240)	170 (150; 180)^
Индекс жесткости ЛЖ	0,10 (0,08; 0,11)	0,19(0,14;0,24)*	0,14 (0,11; 0,20)	0,21(0,19;0,25)^
ИО ЛП, мл/ м ²	28,5 (25,5; 30)	34,5 (31,5; 39)*	32,5 (30,5; 35)	36 (32,5; 41,9)
E/E'	10,7 (8,3; 11,3)	11,9 (10; 15)*	10,3 (8,6; 12,5)	12,5(11,7;14,3)^
Ср.давл. в ЛП, мм рт.ст.	14,4 (12,2; 14,9)	16,7(14,3;20,5)*	14,6 (12,5; 17,4)	17,4(16,4;20,5)^
СДЛА, мм рт. ст.	15 (12; 19)	25 (21; 31)*	21 (17; 24)	28 (25; 33)^

Примечание: данные представлены в виде Ме (LQ; UQ); * - различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с контрольной группой; ^ - различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с 1-й подгруппой основной группы.

($r=0,69$; $p<0,05$), а также степенью изменения ряда показателей структурно-функционального ремоделирования сердца: ФВ ($r=-0,42$; $p<0,05$), ИММ ЛЖ ($r=0,36$; $p<0,05$), E/E' ($r=0,63$; $p<0,05$), ИЖ ЛЖ ($r=0,58$; $p<0,05$), Ср.д.ЛП ($r=0,63$; $p<0,05$), ИО ЛП ($r=0,64$; $p<0,05$), СДЛА ($r=0,50$; $p<0,05$).

У пациентов ОГ в сравнении с лицами КГ установлено более высокое содержание NT-proBNP в сыворотке крови 62 (41; 91) пг/мл и 10 (6; 22) пг/мл, соответственно ($p<0,001$), однако в среднем не превышающее значение верхней границы нормы (125 пг/мл). При углубленном анализе выявлена достоверная разница в содержании NT-proBNP у пациентов ОГ в зависимости от типа диастолической дисфункции ЛЖ 44,5 (31,5; 60) пг/мл и 91 (70; 122) пг/мл для гипертрофического и псевдонормального типов соответственно ($p<0,001$). При этом уровень содержания NT-proBNP превысил значение верхней границы нормы (125 пг/мл) у 6 пациентов (22%) с псевдонормальным типом ДД ЛЖ.

С целью установить возможные взаимосвязи между уровнем NT-proBNP и показателями структурно-функционального ремоделирования сердца, а также клиническим течением ФП был проведен корреляционный анализ Спирмена.

Результаты анализа выявили положительную корреляционную связь уровня NT-proBNP с ШОКС ($r=0,68$, $p<0,05$), нарушениями углеводного обмена ($r=0,67$, $p<0,05$), частотой пароксизмов ФП ($r=0,61$, $p<0,05$), ВЗРН ($r=0,72$, $p<0,05$), ИДН E/E' ($r=0,77$, $p<0,05$), ИЖ ЛЖ ($r=0,65$, $p<0,05$).

Сравнение показателей функционального состояния проводящей системы сердца с использованием ЧП ЭФИ и крупномасштабной чреспищеводной ЭКГ выявило худшие параметры предсердного проведения возбуждения у пациентов с АГ в сочетании с ФП в сравнении с лицами КГ. Так ВМПП составило в этих группах 60 (55; 65) и 40 (37; 46) мс, соответственно ($p<0,005$); ВВЛП 65 (62; 70) и 54 (50; 55) мс, соответственно ($p<0,005$); ОВВП 125 (120; 135) и 125 (120; 135) мс, соответственно ($p<0,005$).

Кроме этого, в обследованных группах отмечалась достоверная разница в показателях ЭРП АВ узла 260 (240; 300) и 320 (280; 320) мс для ОГ и КГ соответственно, что может косвенно указывать на укорочение и дис-

персию рефрактерности проводящей системы сердца. Параметры точки Венкебаха, ВВФСУ, КВВФСУ, ВСАП в обследованных группах пациентов достоверно не различались. Также необходимо отметить, что при проведении стандартного протокола ЭФИ, в частности при программной стимуляции и определении точки Венкебаха, в ОГ у 9 пациентов (15%) провоцировались неустойчивые пароксизмы ФП, купированные самостоятельно. Это подтверждает значимое изменение электрофизиологических свойств миокарда предсердий у пациентов ОГ и может предполагать повышенную склонность к повторным срывам ритма в будущем.

При сравнительном анализе двух подгрупп с различными типами диастолической дисфункции ЛЖ выявлены достоверные различия по показателям ВМПП, ВВЛП, ОВВП, ТВ, ЭРП АВУ, указывающие на более выраженные электрофизиологические нарушения в подгруппе с псевдонормальным типом ДД ЛЖ (табл. 2).

Используя корреляционный анализ Спирмена, была проведена оценка связи электрофизиологических показателей с клиническими и ЭхоКГ данными. По результатам анализа выявлена взаимосвязь отдельных параметров электрического ремоделирования с индексом массы тела, ФК ХСН, ШОКС, содержанием NT-proBNP, митральной регургитацией, индексом объема ЛП, длительностью аритмического анамнеза и частотой пароксизмов ФП (табл. 3).

Обсуждение

В ряде работ показано, что при АГ развитие ФП возможно лишь у лиц с гипертрофией ЛЖ, когда нарушается его наполнение в диастолу и повышается давление в левом предсердии [6, 7]. Связь развития ФП с гипертрофией ЛЖ и сопутствующей ей диастолической дисфункцией подтверждается результатами ряда электро- и эхокардиографических исследований. В этих работах показано, что ДД ЛЖ, которая наиболее часто встречается у лиц пожилого возраста, страдающих АГ, ИБС, сахарным диабетом, является независимым предиктором развития ФП [8, 9].

Структурные изменения ЛЖ, которые сопровождаются его диастолической дисфунк-

Таблица 2 – Показатели электрического ремоделирования сердца в обследованных группах пациентов

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Основная группа		
		n=60	Замедление релаксации ЛЖ (1-я подгр.; n=33)	Псевдонормальный тип (2-я подгр.; n=27)
ВМПП	40 (37; 46)	60 (55; 65)*	55 (50; 60)	65 (60; 68)^
ВВЛП	54 (50; 55)	65 (62; 70)*	65 (62; 68)	70 (67; 74)^
ОВВП	93 (90; 103)	125 (120; 135)*	120 (117; 125)	135 (130; 140)^
ТВ	170 (140; 180)	160 (150; 170)	150 (140; 160)	170 (150; 180)^
ВВФСУ	1186 (1046; 1247)	1242 (1132;1400)	1322 (1125;1400)	1172 (1132;1310)
ЭРП АВУ	320 (280; 320)	260 (240; 300)*	280 (240; 300)	260 (230; 270)^

Примечание: данные представлены в виде Me (LQ; UQ); * – различия достоверны (p<0,05) по сравнению с КГ; ^ – различия достоверны (p<0,05) по сравнению с 1-й подгруппой ОГ.

Таблица 3 – Связь показателей электрического ремоделирования сердца с клиническими, лабораторными данными и параметрами ЭхоКГ у пациентов с АГ и ФП

Показатель	ВМПП	ВВЛП	ОВВП	ТВ	ВВФСУ	ЭРП АВ узла
ИМТ	0,36	нз	0,31	нз	нз	нз
ФК	0,48	0,46	0,49	нз	нз	-0,33
ШОКС	0,75	0,78	0,79	нз	нз	-0,44
NT-proBNP	0,61	0,78	0,67	нз	нз	нз
МР	нз	0,29	0,25	нз	нз	нз
ИО ЛП	0,47	0,51	0,52	нз	нз	нз
Аритмический анамнез	0,47	0,36	0,46	нз	нз	-0,45
Частота пароксизмов ФП	0,60	0,64	0,66	нз	-0,36	-0,61

Примечание: данные представлены в виде коэффициента корреляции r при p<0,05.

цией, и, как следствие, повышением давления в левом предсердии с последующей дилатацией, являются наиболее вероятными факторами, предрасполагающими к развитию ФП. Повышение внутрисердечного давления приводит к нарушениям электрических процессов в миокарде отдельных камер, испытывающих наиболее высокую нагрузку давлением и объемом, что может являться первопричиной нарушения электрофизиологии миокарда этой камеры и инициировать процесс возникновения нарушений ритма сердца [10, 11].

Помимо хорошо известного механизма электромеханического сопряжения, в сердце существует и обратная связь, в результате которой механические изменения в миокарде приводят к изменению в нем и электрических процессов [12]. Это так называемая механоэлектрическая обратная связь (mechanoelectric feedback). К механическим факторам, модулирующим электрическую активность сердца, относятся растяжение

миокарда и/или изменение его сократительной активности.

В настоящее время можно считать доказанным, что любые механические изменения в работе сердца, например изменение внутрисердечного давления, вызывают модуляцию его электрической активности. Этот эффект реализуется на клеточном уровне и заключается в том, что растяжение сердечной мышцы вызывает быструю начальную реполяризацию потенциала действия и появление пиков постдеполяризации, которые перерастают в экстратенциал действия, вызывающий экстрасистолы и, в ряде случаев, провоцирующий ФП [13].

Этот эффект проявляется в интактном миокарде только при растяжении до уровня верхней физиологической границы, однако при гипертрофии, например вследствие АГ, он проявляется при малейших изменениях внутрисердечной гемодинамики. Сегодня ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что

перегрузка давлением и объемом предсердных камер с последующей их дилатацией является основной причиной возникновения ФП [14].

Выявленные нами электрофизиологические нарушения указывают на замедление и неоднородность проведения возбуждения как в левом, так и в правом предсердии, это создает благоприятные условия для возникновения и поддержания множественных волн микро-реентри при развитии пароксизма ФП, что сочетается с данными других авторов. Так М. Tanigawa и соавт. при проведении эндокардиального картирования правого предсердия на фоне синусового ритма у больных с мерцанием предсердий регистрировали пролонгированную фракционированную электрограмму правого предсердия [15]. Они отметили, что пролонгированная фракционированная электрограмма отражает физиологический субстрат для развития мерцания предсердий. В свою очередь Т. Оhe и соавт. показали, что фрагментированные зоны предсердного проведения являются наиболее важными электрофизиологическими показателями в предсказании возникновения рецидивов мерцания предсердий [16].

В результате оценки ультразвуковых показателей сердца с использованием стандартной ЭхоКГ нами установлено, что у пациентов с АГ в сочетании с ФП важным патогенетическим звеном в возникновении и прогрессировании ФП является гемодинамический фактор, обусловленный ДД ЛЖ и развитием диастолической СН.

По результатам проведенного корреляционного анализа установлено, что между течением ФП, содержанием NT-proBNP, показателями структурно-функционального ремоделирования сердца, характеризующими развитие диастолической СН, и нарушением электрофизиологических свойств миокарда существует взаимосвязь, что подтверждает вклад диастолических расстройств ЛЖ в развитие и тяжесть течения ФП.

Заключение

1. Пациенты с артериальной гипертензией и пароксизмами ФП представлены в 65% случаев лицами женского пола с длительным анамнезом гипертензии, имеющими клинические признаки хронической СН низких функ-

циональных классов (I–II по NYHA), у которых концентрическая гипертрофия миокарда с повышением жесткости и развитием ДД ЛЖ является ведущим механизмом нарушения гемодинамики.

2. У пациентов с артериальной гипертензией и пароксизмами ФП установлена достоверная взаимосвязь клинических, эхокардиографических показателей и уровня NT-proBNP, характеризующих развитие диастолической СН с параметрами электрического ремоделирования сердца, что подтверждает её влияние на электрофизиологические свойства миокарда и, как следствие, на развитие и тяжесть течения ФП.

Литература

1. Casaclang-Verzosa, G. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation / G. Casaclang-Verzosa, B. J. Gersh, T. S. Tsang // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008 Jan. – Vol. 51, N 1. – P. 1-11.
2. Veenhuizen, G. D. Atrial fibrillation / G. D. Veenhuizen, C. S. Simpson, H. Abdollah // CMAJ. – 2004 Sep. – Vol. 171, N 7. – P. 755-760.
3. Канорский, С.Г. Пароксизмальная фибрилляция предсердий как неоднородный объект: взаимоотношения вегетативных влияний на сердце и уязвимости предсердий / С. Г. Канорский // Кардиология. – 1999. – Т. 39, № 2. – С. 66-69.
4. Чреспищеводная электрическая стимуляция сердца / под ред. В. А. Сулимова, В. И. Маколкина. – М. : Медицина, 2001. – 208 с.
5. Воробьев, И. В. Особенности предсердного проведения возбуждения у пациентов ишемической болезнью сердца и пароксизмальной фибрилляцией предсердий : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / И. В. Воробьев. – СПб., 2008. – 18 с.
6. Драпкина, О. М. Артериальная гипертензия: от фибрилляции предсердий и инсульта до метаболического синдрома / О. М. Драпкина, М. В. Костюкевич // Справочник поликлинического врача. – 2010. – № 8. – С. 37-39.
7. Time course of atrial fibrillation-induced cellular structural remodeling in atria of the goat / J. Ausma [et. al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2001 Dec. – Vol. 33, N 12. – P. 2083-2094.
8. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study / G. P. Aurigemma [et. al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001 Mar. – Vol. 37, N 4. – P. 1042-1048.

9. Levy, S. Factors predisposing to the development of atrial fibrillation / S. Levy // Pacing Clin. Electrophysiol. – 1997 Oct. – Vol. 20, N 10. – P. 2670-2674.
10. Cohen, A. The best of 2001. Echocardiography / A. Cohen, C. Chauvel // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. – 2002 Jan. – Vol. 95, N 1. – P. 21-28.
11. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study / E. Gerds [et al.] // Hypertension. – 2002 Mar. – Vol. 39, N 3. – P. 739-743.
12. Arrhythmias in patients with mechanical ventricular dysfunction and myocardial stretch: role of mechano-electric feedback / B. Sarubbi [et al.] // Can. J. Cardiol. – 1998 Feb. – Vol. 14, N 2. – P. 245-252.
13. Gershlick, A. H. Treating the non-electrical risks of atrial fibrillation / A. H. Gershlick // Heart. J. – 1997 May. – Vol. 18. – P. 19-26.
14. Причинно-следственные связи возникновения фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией / О. Н. Миллер [и др.] // Вестник аритмологии. – 2006. – № 44. – С. 44-48.
15. Electrophysiologic properties of atrial muscle in paroxysmal atrial fibrillation / K. Hashiba [et al.] // Am J Cardiol. – 1989 Dec. – Vol. 64, N 20. – P. 20-23.
16. Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome / H. Morita [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2002 Oct. – Vol. 40, N 8. – P. 1437-1444.

*Поступила 18.06.2014 г.
Принята в печать 05.08.2014 г.*

Сведения об авторах:

Пилант Д.А. – аспирант кафедры госпитальной терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
Лоллини В.А. – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск ул. 4-я Садовая, 22а-27. Тел. моб.: +375 (29) 710-32-68 – Пилант Денис Александрович.

© ЛЫСЕНКО О.В., 2014

АДЕНОКАРЦИНОМА И ПОЛИПЫ ЭНДОМЕТРИЯ В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ: БАЛАНС ЦИТОКИНОВ, ПРОДУКЦИЯ sFAS-ЛИГАНДА И ПРОТИВОРЕЦИДИВНАЯ ТЕРАПИЯ

ЛЫСЕНКО О.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

Цель. Изучить секрецию отдельных цитокинов и sFas-лиганда на местном и системном уровнях при полипах и аденокарциноме эндометрия в постменопаузальном возрасте и предложить новую схему противорецидивной терапии на основании полученных изменений.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 92 пациентки: 46 женщин постменопаузального возраста с железисто-фиброзными полипами эндометрия – первая основная группа; 13 пациенток постменопаузального возраста с высокодифференцированной аденокарциномой эндометрия – вторая основная группа; 33 женщины постменопаузального возраста с атрофией эндометрия – контрольная группа. Нами произведен забор аспирационного содержимого из полости матки для определения концентраций интерлейкина-2, интерлейкина-4, фактора некроза опухолей альфа, интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкина-10, интерферона- γ и sFas-лиганда. Забор аспирационного содержимого производился при помощи аспирационных зондов «Юнона» (Витебск – Санкт-Петербург). Концентрации цитокинов и sFas-лиганда определены нами и в сыворотке крови обследованных пациенток. Забор аспириатов производился также через 6 месяцев.

Результаты. Установлено, что концентрация цитокинов и sFas-лиганда на локальном уровне достоверно выше в сравнении с сывороткой крови, в свою очередь, содержание цитокинов и sFas-лиганда в сыворотке крови достоверно не различается как при аденокарциноме и полипах эндометрия, так и в норме. В постменопаузальном возрасте при аденокарциноме и полипах эндометрия наблюдается дисбаланс локальной секреции про- и противовоспалительных цитокинов, изменение способности клеток эндометрия к Fas-опосредованному апоптозу. Противорецидивное лечение ПЭ с дополнением к традиционной терапии рекомбинантного интерлейкина-2 человека ведет к нормализации исходного локального цитокинового дисбаланса и может стать оптимальной схемой терапии.

Ключевые слова: полип, аденокарцинома, эндометрий, цитокины, sFas-лиганд, терапия.

Abstract.

Objectives. To explore the secretion of cytokines and sFas-ligand at the local and systemic levels in adenocarcinoma and endometrial polyps at the postmenopausal age and to suggest a new scheme of antirelapse therapy based on these changes.

Material and methods. We have observed 92 female patients: 46 postmenopausal women with glandular-fibrous endometrial polyps constituted the first main group; 13 postmenopausal female patients with endometrial adenocarcinoma made up the second main group; 33 postmenopausal women with endometrial atrophy belonged to the control group. Aspirates from the uterine cavity have been taken to determine the concentrations of interleukin-2, interleukin-4, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 β , interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10, interferon- γ and sFas-ligand. We have used aspiration probes «Yunona» (Vitebsk – St. Petersburg). The concentrations of cytokines and sFas-ligand have been determined in the blood serum of the examined patients as well. Aspirates have also been taken in 6 months.

Results. We have found that the concentration of cytokines and sFas-ligand at the local level was significantly higher in comparison with blood serum. The content of cytokines and sFas-ligand in blood serum did not differ significantly both in endometrial polyps and adenocarcinoma, and in the norm. At postmenopausal age in endometrial polyps and adenocarcinoma we observed an imbalance of the local secretion of pro- and anti-

inflammatory cytokines, changes of endometrial cells ability to Fas-indirect apoptosis. Antirelapse treatment of endometrial polyps with complement to traditional therapy of human recombinant interleukin-2 leads to the normalization of the local cytokine imbalance and may be the optimal scheme of therapy.

Key words: polyp, adenocarcinoma, endometrium, cytokines, sFas-ligand, therapy.

Полипы эндометрия в настоящее время диагностируется чаще из-за широкого использования ультразвукового исследования в дополнение к гинекологическому осмотру. Технически улучшенная визуализация эндометрия также способствует лучшей демонстрации внутриматочной патологии. Клинически полипы эндометрия в постменопаузальном возрасте связывают с таким симптомом, как кровотечение. В популяции распространенность полипов матки колеблется от 6% до 32%, причем эти цифры зависят от клинического течения патологии, диагностического метода, используемого при обследовании населения [1-4].

Как известно, распространенность полипов эндометрия увеличивается с возрастом, а учитывая тенденцию населения планеты к старению в последние годы, многие исследователи продолжают проявлять значительный интерес к проблемам постменопаузального периода [1, 5-9].

Многие работы посвящены лечению полипов эндометрия и вопросам развития рецидивов после лечения. Дискутабельным на настоящий момент является вопрос о назначении гормонального лечения после хирургического удаления полипа. Не вызывает сомнения, что гормональную коррекцию в обязательном порядке следует проводить в тех случаях, когда при исследовании соскобов бывает обнаружена гиперплазия окружающей полип слизистой тела матки. В группе женщин, у которых при исследовании эндометрия, окружающего полип, не выявляют патологии, практические врачи принимают одно из двух взаимоисключающих решений. Большая часть гинекологов рекомендует в послеоперационном периоде гормональную терапию в течение 3-6 месяцев, причем выбор врача чаще всего останавливается на гестагенах, а доза выбирается в зависимости от возраста пациентки. Другие врачи уверены в ненужности какого-либо лечения из-за незначительного онкологического риска в данной группе и ограничиваются наблюдением за больной. Рецидив полипа эндометрия

обычно бывает связан с неполным удалением так называемой «ножки», причем источником повторного его развития может оказаться не только визуально определяемая выступающая ткань, но и зона предшествующей локализации полипа с ее своеобразной васкуляризацией, чрезмерным развитием стромы и железистой ткани. Удаление полипа путем кюретажа обычно не обеспечивает разрушения этой зоны, тогда как коагуляция этого участка шариковым электродом или резекция петель приводит к замещению рубцом. Ильинская О.М. и соавт. (2002) показали, что гормональная терапия в группе женщин, которым удаление полипа производилось при гистерорезектоскопии, нецелесообразна [10].

Все вышеперечисленное явилось предпосылкой для разработки оптимальной схемы противорецидивной терапии.

Методы

Под нашим наблюдением находилось 92 пациентки постменопаузального возраста, госпитализированные в гинекологическое отделение (46 женщин с железисто-фиброзными полипами эндометрия – первая основная группа; 13 пациенток с высокодифференцированной аденокарциномой эндометрия – вторая основная группа; 33 женщины с атрофией эндометрия – контрольная группа). Показанием для госпитализации явились данные трансвагинального ультразвукового исследования органов малого таза (эхоскопические признаки полипов или рака эндометрия) и/или наличие кровотечения из половых путей.

Всем пациенткам произведено раздельное диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии. Без расширения цервикального канала, до проведения раздельного диагностического выскабливания, нами произведен забор аспирационного содержимого из полости матки для определения концентраций интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-4 (ИЛ-4), фактора некроза опухолей альфа

(ФНО- α), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерферона- γ (ИФН- γ) и sFas-лиганда (sFasL). Забор аспирационного содержимого производился при помощи аспирационных зондов «Юнона» (Витебск – Санкт-Петербург). Концентрации цитокинов и sFas-лиганда определены нами и в сыворотке крови обследованных пациенток. Забор аспириатов производился также через 6 месяцев.

Определение цитокинов и sFas-лиганда производили по общепринятой методике, основанной на методе твердофазного иммуноферментного анализа. Расчет концентраций цитокинов и sFas-лиганда произведен при помощи пакета «Statgraphics Plus v5.0».

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением прикладного программного пакета «Statistica v6.0» (StatSoft, Ink. 1994-2001), адаптированного для медико-биологических исследований. Интерпретация полученных результатов проводилась путем определения 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: медиана (Me), 25-й квартиль (25), 75-й квартиль (75). При сравнительном анализе рядов переменных, выраженных в интервальных шкалах, не имеющих нормального распределения, использован Манна-Уитни U-тест (критерий значимости Манна-Уитни (U)), а для сравнения нескольких рядов пере-

менных, выраженных в интервальных шкалах, не имеющих нормального распределения, использован тест Крускала-Уолиса. Отношение шансов (ОШ) в группах и 95% доверительный интервал рассчитывались из четырехпольных таблиц сопряженности для каждого из наблюдений. Во всех случаях критическое значение уровня значимости принималось $p < 0,05$ (5%).

Цель – изучить секрецию отдельных цитокинов и sFas-лиганда на местном и системном уровнях при полипах и аденокарциноме эндометрия в постменопаузальном возрасте и предложить новую схему противорецидивной терапии на основании полученных изменений.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток первой основной группы составил 57,0 (54,0; 63,0) лет, второй основной группы – 60,0 (59,0; 64,0) лет, контрольной – 55, 0 (52,0; 63,0) лет. Таким образом, группы сопоставимы по возрасту ($p > 0,05$).

В таблице 1 представлены данные о концентрациях отдельных про- и противовоспалительных цитокинов и sFas-лиганда в сыворотке крови обследованных пациенток.

Как видно из таблицы 1, в сыворотке крови концентрации исследуемых нами цитокинов и sFas-лиганда статистически не различаются в сравнении с контрольной группой женщин, а значит, изменения при полипах и раке эндометрия (РЭ) на системном уровне отсутствуют.

Данные о концентрациях про- и противовоспалительных цитокинов и sFas-лиганда

Таблица 1 – Содержание цитокинов и sFas-лиганда в сыворотке крови обследованных женщин

Показатель	Первая основная группа, n=46	Вторая основная группа, n=13	Контрольная группа, n=33
ИЛ-2, пг/мл, Me (25; 75)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)
ИЛ-4, пг/мл, Me (25; 75)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)
ФНО- α , пг/мл, Me (25; 75)	0,00 (0,00; 2,38)	0,00 (0,00; 2,42)	0,00 (0,00; 7,74)
ИЛ-1 β , пг/мл, Me (25; 75)	0,00 (0,00; 97,43)	0,00 (0,00; 12,49)	0,00 (0,00; 70,38)
ИЛ-6, пг/мл, Me (25; 75)	0,65 (0,00; 7,90)	2,91 (0,00; 7,59)	0,00 (0,00; 1,35)
ИЛ-8, пг/мл, Me (25; 75)	9,45 (2,36; 35,63)	13,71 (0,95; 31,20)	14,21 (4,69; 33,00)
ИЛ-10, пг/мл, Me (25; 75)	0,00 (0,00; 7,58)	0,41 (0,00; 5,18)	0,00 (0,00; 2,37)
ИФН- γ , пг/мл, Me (25; 75)	30,35 (0,00; 139,06)	3,82 (0,00; 11,60)	0,00 (0,00; 89,74)
sFasL, нг/мл, Me (25; 75)	0,18 (0,07; 0,37)	0,27 (0,10; 0,32)	0,15 (0,00; 0,25)

Таблица 2– Концентрации цитокинов и sFas-лиганда в аспиратах из полости матки пациенток с РЭ, ПЭ и здоровых женщин постменопаузального возраста

Показатель	Первая основная группа, n=46	Вторая основная группа, n=13	Контрольная группа, n=33
ИЛ-2, пг/мл, Ме (25; 75)	0,00 (0,00; 39,55)*	0,00 (0,00; 18,16)*	134,79 (115,99; 182,19)
ИЛ-4, пг/мл, Ме (25; 75)	84,44 (46,05; 784,85)	207,17 (52,66; 827,71)	81,64 (35,75; 296,82)
ФНО-α, пг/мл, Ме (25; 75)	100,01 (71,61; 143,36)*	102,64 (69,58; 118,67)*	17,06 (4,33; 48,29)
ИЛ-1β, пг/мл, Ме (25; 75)	318,75 (119,98; 424,13)*	426,96 (321,82; 677,04)*	14,62 (0,00; 105,00)
ИЛ-6, пг/мл, Ме (25; 75)	468,03 (308,36; 792,25)*	1619,17 (806,11; 1691,89)*	65,37 (38,12; 317,24)
ИЛ-8, пг/мл, Ме (25; 75)	1240,81 (1026,90; 1515,21)*	1875,16 (1284,52; 2155,97)*	408,16 (161,10; 494,89)
ИЛ-10, пг/мл, Ме (25; 75)	11,48 (0,00; 67,37)*	82,34 (0,00; 143,25)**	254,67 (177,43; 351,00)
ИФН-γ, пг/мл, Ме (25; 75)	248,04 (169,20; 466,92)	188,39 (119,54; 283,20)	238,29 (169,20; 352,29)
sFasL, нг/мл, Ме (25; 75)	1,44 (0,44; 1,85)***	0,20 (0,00; 1,57)	0,83 (0,52; 1,23)

Примечание: * – различия статистически значимы по отношению к контрольной группе (p<0,0001); ** – различия статистически значимы по отношению к контрольной группе (p<0,001); *** – различия статистически значимы по отношению к контрольной группе (p<0,05).

в аспиратах из полости матки женщин постменопаузального возраста представлены в таблице 2.

Установлено (табл. 2), что в аспиратах из полости матки у женщин постменопаузального возраста с РЭи ПЭ содержание ИЛ-2, ИЛ-10 достоверно ниже, чем у здоровых женщин постменопаузального возраста, тогда как концентрации ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-8 достоверно выше, чем в контрольной группе. Порога статистической значимости относительно концентраций ИЛ-4 и ИФН-γ в аспиратах из полости матки не достигнуто. Кроме того, концентрация sFas-лиганда достоверно выше при ПЭ в сравнении с контрольной группой женщин. Относительно его содержания в аспиратах из полости матки у пациенток с РЭ, статистических различий с контрольной группой нами не получено. Таким образом, ПЭ и РЭ развиваются на фоне локального дисбаланса секреции цитокинов, а при ПЭ отмечается также изменение Fas-опосредованного апоптоза, выражающееся в достоверном увеличении содержания sFas-лиганда на местном уровне. Все изменения, характерные для ПЭ и

высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия, происходят именно на местном уровне.

Данные о содержании цитокинов и sFas-лиганда в аспирате из полости матки и сыворотке крови обследованных женщин представлены в таблице 3 для сравнения их секреции на локальном и системном уровнях.

Как видно из таблицы 3, на локальном уровне (аспират из полости матки) секреция цитокинов и sFas-лиганда достоверно выше, чем на системном уровне (сыворотка крови). Данная закономерность отмечается как в контрольной группе, так и при ПЭ и РЭ. Исключение составил sFas-лиганд у пациенток с РЭ.

После получения результатов биопсии эндометрия женщины второй основной группы госпитализированы для дальнейшего лечения в онкогинекологическое отделение УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер», пациентки первой основной группы были разделены на две подгруппы. Пациенткам первой подгруппы первой основной группы (24 человека) к традицион-

Таблица 3 – Сравнительные данные концентраций цитокинов и sFas-лиганда на локальном и системном уровнях обследованных женщин

Показатель	Контрольная группа, аспират, n=33	Контрольная группа, сыворотка, n=33	P
ИЛ-2, пг/мл, Ме (25; 75)	134,79 (115,99; 182,19)	0,00 (0,00; 0,00)	<0,0001
ИЛ-4, пг/мл, Ме (25; 75)	81,64 (35,75; 296,82)	0,00 (0,00; 0,00)	<0,0001
ФНО- α , пг/мл, Ме (25; 75)	17,06 (4,33; 48,29)	0,00 (0,00; 7,74)	=0,0002
ИЛ-1 β , пг/мл, Ме (25; 75)	14,62 (0,00; 105,00)	0,00 (0,00; 70,38)	<0,05
ИЛ-6, пг/мл, Ме (25; 75)	65,37 (38,12; 317,24)	0,00 (0,00; 1,35)	<0,0001
ИЛ-8, пг/мл, Ме (25; 75)	408,16 (161,10; 494,89)	14,21 (4,69; 33,00)	<0,0001
ИЛ-10, пг/мл, Ме (25; 75)	254,67 (177,43; 351,00)	0,00 (0,00; 2,37)	<0,0001
ИФН- γ , пг/мл, Ме (25; 75)	238,29 (169,20; 352,29)	0,00 (0,00; 89,74)	<0,0001
sFasL, нг/мл, Ме (25; 75)	0,83 (0,52; 1,23)	0,15 (0,00; 0,25)	<0,0001
	Первая основная группа, аспират, n=46	Первая основная группа, сыворотка, n=46	
ИЛ-2, пг/мл, Ме (25; 75)	0,00 (0,00; 39,55)	0,00 (0,00; 0,00)	<0,01
ИЛ-4, пг/мл, Ме (25; 75)	84,44 (46,05; 784,85)	0,00 (0,00; 0,00)	<0,0001
ФНО- α , пг/мл, Ме (25; 75)	100,01 (71,61; 143,36)	0,00 (0,00; 2,38)	<0,0001
ИЛ-1 β , пг/мл, Ме (25; 75)	318,75 (119,98; 424,13)	0,00 (0,00; 97,43)	<0,0001
ИЛ-6, пг/мл, Ме (25; 75)	468,03 (308,36; 792,25)	0,65 (0,00; 7,90)	<0,0001
ИЛ-8, пг/мл, Ме (25; 75)	1240,81 (1026,90; 1515,21)	9,45 (2,36; 35,63)	<0,0001
ИЛ-10, пг/мл, Ме (25; 75)	11,48 (0,00; 67,37)	0,00 (0,00; 7,58)	=0,01
ИФН- γ , пг/мл, Ме (25; 75)	248,04 (169,20; 466,92)	30,35 (0,00; 139,06)	<0,0001
sFasL, нг/мл, Ме (25; 75)	1,44 (0,44; 1,85)	0,18 (0,07; 0,37)	<0,0001
	Вторая основная группа, аспират, n=13	Первая основная группа, сыворотка, n=13	
ИЛ-2, пг/мл, Ме (25; 75)	0,00 (0,00; 18,16)	0,00 (0,00; 0,00)	<0,05
ИЛ-4, пг/мл, Ме (25; 75)	207,17 (52,66; 827,71)	0,00 (0,00; 0,00)	<0,001
ФНО- α , пг/мл, Ме (25; 75)	102,64 (69,58; 118,67)	0,00 (0,00; 2,42)	<0,001
ИЛ-1 β , пг/мл, Ме (25; 75)	426,96 (321,82; 677,04)	0,00 (0,00; 12,49)	<0,001
ИЛ-6, пг/мл, Ме (25; 75)	1619,17 (806,11; 1691,89)	2,91 (0,00; 7,59)	<0,001
ИЛ-8, пг/мл, Ме (25; 75)	1875,16 (1284,52; 2155,97)	13,71 (0,95; 31,20)	<0,001
ИЛ-10, пг/мл, Ме (25; 75)	82,34 (0,00; 143,25)	0,41 (0,00; 5,18)	<0,05
ИФН- γ , пг/мл, Ме (25; 75)	188,39 (119,54; 283,20)	3,82 (0,00; 11,60)	<0,001
sFasL, нг/мл, Ме (25; 75)	0,20 (0,00; 1,57)	0,27 (0,10; 0,32)	>0,05

ной терапии был добавлен рекомбинантный интерлейкин-2 человека. Женщины второй подгруппы первой основной группы (22 человека) получали общепринятое лечение. Препарат назначался в дозе 500000 МЕ подкожно в разведении 2-мя мл физиологического раствора 1 раз в 3 суток, всего 5 инъекций.

Выбор препарата основывался на статистически значимом снижении концентрации интерлейкина-2 на локальном уровне при ПЭ по сравнению с группой контроля. Предпочтение в выборе препарата обусловлено также данными гистологического исследования соскобов эндометрия: наличием у пациенток признаков хронического эндометрита (ин-

фильтраты, состоящие преимущественно из полиморфно-ядерных лейкоцитов, лимфоидных элементов, плазматических клеток, гистиоцитов) и/или воспалительных изменений на поверхности полипа. Учитывая наличие воспалительных изменений, всем пациенткам был назначен курс антибактериальной терапии.

Через 6 месяцев повторно произведен забор аспиратов из полости матки у пациенток первой основной группы для определения уровней ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α и sFas-лиганда. Мы не исследовали цитокиновый статус и содержание sFas-лиганда в сыворотке крови после лечения, поскольку не нашли исходных различий этих показателей.

В таблице 4 приведены данные относительно концентраций отдельных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α) и sFas-лиганда в аспиратах из полости матки до и после лечения при добавлении в схему терапии рекомбинантного интерлейкина-2 человека.

Статистически значимое повышение уровня ИЛ-2 в аспирате из полости матки после лечения при проведении комплексной терапии ПЭ с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 человека свидетельствует о ее адекватности.

Следует также отметить достоверное снижение концентрации ФНО- α в аспиратах из полости матки пациенток первой подгруппы первой основной группы после проведенного лечения, что отражает закономерности, найденные в контрольной группе. Относительно концентрации ИЛ-4 в аспирате из полости матки порога статистической значимости не достигнуто, что соотносится с

исходным отсутствием различий по этому показателю.

Данные о концентрациях отдельных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α) и sFas-лиганда в аспиратах из полости матки до и после лечения у пациенток 2 подгруппы первой основной группы приведены в таблице 5.

Через 6 месяцев (табл. 5) у пациенток второй подгруппы первой основной группы, где не назначалась терапия рекомбинантным интерлейкином-2 человека, сохранялся локальный цитокиновый дисбаланс, поскольку статистически значимых изменений концентраций цитокинов и sFas-лиганда до и после лечения найдено не было.

В таблице 6 представлены сравнительные данные о концентрациях ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α и sFas-лиганда в аспиратах из полости матки пациенток с ПЭ постменопаузального возраста после лечения в подгруппах с и без добавления рекомбинантного интерлейкина-2 человека.

Таблица 4 – Концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α и sFas-лиганда в аспиратах из полости матки пациенток с ПЭ постменопаузального возраста до и после лечения с добавлением рекомбинантного интерлейкина-2 человека

Показатель	Первая основная группа, 1 подгруппа до лечения, n=24	Первая основная группа, 1 подгруппа, после лечения, n=24	P
ИЛ-2, пг/мл, Ме (25; 75)	0,00 (0,00; 9,50)	210,30 (172,06; 389,06)	<0,0001
ИЛ-4, пг/мл, Ме (25; 75)	392,97 (68,60; 1034,26)	140,85 (55,34; 305,09)	>0,05
ФНО- α , пг/мл, Ме (25; 75)	96,66 (80,14; 133,74)	35,53 (19,24; 56,86)	<0,001
sFasL, нг/мл, Ме (25; 75)	1,35 (0,00; 1,87)	0,81 (0,62; 1,26)	>0,05

Таблица 5 – Концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α и sFas-лиганда в аспиратах из полости матки пациенток с ПЭ постменопаузального возраста до и после традиционного лечения

Показатель	Первая основная группа, 2 подгруппа до лечения, n=22	Первая основная группа, 2 подгруппа, после лечения, n=22	P
ИЛ-2, пг/мл, Ме (25; 75)	0,00 (0,00; 65,26)	12,29 (0,00; 69,71)	>0,05
ИЛ-4, пг/мл, Ме (25; 75)	56,97 (34,27; 179,82)	68,41 (42,59; 163,24)	>0,05
ФНО- α , пг/мл, Ме (25; 75)	109,84 (66,52; 155,17)	110,59 (62,28; 209,60)	>0,05
sFasL, нг/мл, Ме (25; 75)	1,44 (1,09; 1,81)	1,00 (0,23; 1,16)	>0,05

Таблица 6 – Концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α и sFas-лиганда в аспиратах из полости матки пациенток с ПЭ постменопаузального возраста после лечения с и без добавления рекомбинантного интерлейкина-2 человека

Показатель	Первая основная группа, 1 подгруппа, n=24	Первая основная группа, 2 подгруппа, n=22	P
ИЛ-2, пг/мл, Ме (25; 75)	210,30 (172,06; 389,06)	12,29 (0,00; 69,71)	<0,0001
ИЛ-4, пг/мл, Ме (25; 75)	140,85 (55,34; 305,09)	68,41 (42,59; 163,24)	>0,05
ФНО- α , пг/мл, Ме (25; 75)	35,53 (19,24; 56,86)	110,59 (62,28; 209,60)	<0,0001
sFasL, нг/мл, Ме (25; 75)	0,81 (0,62; 1,26)	1,00 (0,23; 1,16)	>0,05

Полученные данные (табл. 6) свидетельствуют о том, что традиционная терапия ПЭ не устраняет исходного цитокинового дисбаланса, т.к. во второй подгруппе в сравнении с первой подгруппой достоверно снижена концентрация в аспирате из полости матки ИЛ-2, а содержание ФНО- α достоверно повышено. Статистической значимости относительно ИЛ-4 не получено. Необходимо отметить, что отсутствовали исходные различия этого показателя.

Для оценки предложенной терапии мы отследили развитие рецидивов ПЭ в течение трех лет после проведенной терапии и рассчитали ОШ в группах. Для этого мы ретроспективно оценили результаты традиционного лечения у пациенток с ПЭ (99 женщин). Так, показатель отношения шансов при традиционном лечении ПЭ и терапии с добавлением рекомбинантного интерлейкина-2 человека составил 4,56 (95% ДИ 1,00-20,65, $p < 0,05$).

Заключение

Концентрация цитокинов и sFas-лиганда на локальном уровне достоверно выше в сравнении с сывороткой крови, в свою очередь, концентрация цитокинов и sFas-лиганда в сыворотке крови достоверно не различается как при РЭ и ПЭ, так и в норме.

В постменопаузальном возрасте при РЭ и ПЭ наблюдается дисбаланс локальной секреции про- и противовоспалительных цитокинов, изменение способности клеток эндометрия к Fas-опосредованному апоптозу.

Лечение ПЭ с дополнением к традиционной терапии рекомбинантного интерлейкина-2 человека ведет к нормализации исходного локального цитокинового дисбаланса и может стать оптимальной схемой терапии, что подтверждается меньшим количеством рецидивов ПЭ (ОШ=4,56, 95% ДИ 1,00-20,65, $p < 0,05$).

Литература

1. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20–74 years / E. Dreisler [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2009 Jan. – Vol. 33, N 1. – P. 102-108.
2. Bakour, S. H. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps / S. H. Bakour, K. S. Khan, J. K. Gupta // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2000 Apr. – Vol. 79, N 7. – P. 317-320.
3. Hinckley, M. D. 1000 office-based hysteroscopies prior to in vitro fertilization: feasibility and findings / M. D. Hinckley, A. A. Milki // *JSLs.* – 2004 Apr-Jun. – Vol. 8, N 2. – P. 103-107.
4. Sonohysterography in premenopausal women with and without abnormal bleeding / M. Clevenger-Hoefl [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 1999 Oct. – Vol. 94, N 4. – P. 516-520.
5. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps / L. Savelli [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2003 Apr. – Vol. 188, N 4. – P. 927-931.
6. The malignant potential of endometrial polyps / A. Ben-Arie [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2004 Aug. – Vol. 115, N 2. – P. 206-210.
7. Hysteroscopic resection of symptomatic and asymptomatic endometrial polyps / M. Lieng [et al.] // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2007 Mar-Apr. – Vol. 14, N 2. – P. 189-194.
8. Захарова, Л. В. Диагностика и тактика ведения женщин с внутриматочной жидкостью в период постменопаузы / Л. В. Захарова, М. К. Гасанова // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 53-56.
9. Endometrial Polyps. A clinical study of 245 cases / T. Reslová [et al.] // *Arch Gynec Obstet.* – 1999. – Vol. 262, N 3-4. – P. 133-139.
10. Ильинская, О. М. Гистерорезектоскопия - радикальный метод лечения при полипах эндометрия? / О. М. Ильинская, Н. И. Микаберидзе // *Лапароскопия и гистероскопия в гинекологии и акушерстве.* – М., 2002. – С. 414-415.

Поступила 12.06.2014 г.

Принята в печать 05.08.2014 г.

Сведения об авторах:

Лысенко О.В. – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: 210022, Республика Беларусь, г. Витебск, пр. Строителей, 12-41. E-mail: lysenko_o_v@mail.ru, тел.моб.: +375 (29) 710-02-23 – Лысенко Ольга Викторовна.

АСПЕКТЫ ПАТОМОРФОГЕНЕЗА И ДИАГНОСТИКИ ИНФИЦИРОВАННОГО ПАНКРЕОНЕКРОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ОВСЯНИК Д.М., ФОМИН А.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

Диагностика, лечение и профилактика инфицированного панкреонекроза продолжают оставаться одними из важнейших задач панкреатологии. Многообразие используемых в настоящее время лабораторных и инструментальных методов диагностики свидетельствует о том, что ни один из них в полной мере не удовлетворяет запросам клиницистов, так как не всегда позволяет достоверно и своевременно выявлять наличие инфицирования некротически изменённых тканей поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки у пациентов с деструктивным панкреатитом. По-прежнему высоким остаётся процент ошибок при дифференциальной диагностике стерильного и инфицированного панкреонекроза – до 40%.

В обзоре рассмотрены и обобщены современные знания о патоморфогенезе инфицированного панкреонекроза. Представлены сведения о чувствительности и специфичности различных методов его диагностики. Определено перспективное направление в совершенствовании качества диагностики инфицированного панкреонекроза, базирующееся на исследовании функционального состояния эндотелия. Представленные литературные данные являются основой для проведения клинических исследований, разработки новых методов диагностики ранних признаков инфицированного панкреонекроза.

Ключевые слова: инфицированный панкреонекроз, острый панкреатит, диагностика.

Abstract.

Diagnosis, treatment and prevention of infected pancreatic necrosis remain one of the most important tasks of pancreatology. The variety of currently used laboratory and instrumental methods of diagnosis suggests that none of them fully satisfies the needs of clinicians, as it is not always possible to reliably and timely detect the presence of infection of necrotically changed pancreatic tissues and retroperitoneal fat in patients with destructive pancreatitis. The percentage of errors in the differential diagnosis of sterile and infected pancreatic necrosis still remains high - up to 40%.

In this review the current knowledge about pathomorphogenesis of infected pancreatic necrosis has been considered and summarized. The information about the sensitivity and specificity of different methods for its diagnosis has been provided. Trends to improve the quality of diagnosis of infected pancreatic necrosis, based on the study of endothelial dysfunction have been identified. Submitted published data are the basis for clinical studies, the development of new methods for diagnosis of early signs of infected pancreatic necrosis.

Key words: infected pancreatic necrosis, acute pancreatitis, diagnosing.

Инфицированный панкреонекроз (ИП) в последние десятилетия всё чаще заявляет о своём доминирующем присутствии в структуре летальности при остром панкреатите (ОП), подтверждая этим статус его самой тяжёлой и потенциально фатальной формы. Если раньше большая часть летальных исходов приходи-

лась на первую фазу панкреонекроза - токсемии, то сейчас неблагоприятные исходы чаще наблюдаются на поздних стадиях течения заболевания, вследствие присоединения инфекции [1, 2, 3].

Особую тревогу у хирургов вызывают и неудовлетворительные результаты комплекс-

ного лечения пациентов с инфицированным панкреонекрозом. Для этого есть ряд серьёзных аргументов, основными из которых являются частота развития ИП при деструктивном панкреатите – в 25-40% случаев и высокие показатели летальности – 40-85% [1-5]. При этом основную группу пациентов (около 70%) представляют лица трудоспособного возраста - 30-50 лет, что подчёркивает социально-экономический аспект проблемы [1]. Лечение пациентов с ИП связано с необходимостью использования широкого круга медикаментозного обеспечения, проведения повторных санационных хирургических вмешательств, потребностью в длительной госпитализации. Так, по данным Министерства здравоохранения Республики Беларусь, в 2012 году средняя длительность лечения выписанных пациентов с ОП составила 11,9 койко-дня, при инфицированном панкреонекрозе данный показатель в 2,5-4 раза выше [2, 4, 6, 7].

Среди причин высокой летальности при ИП одно из важных мест занимают ошибки в его диагностике – до 40%, вызванные трудностями достоверного и, что особенно важно, своевременного дифференциального диагноза стерильных и инфицированных форм панкреонекроза, которые возникают из-за полиморфизма развивающихся клинических синдромов [1, 2, 4, 7, 8, 9]. Это приводит к задержке хирургического вмешательства при поздней диагностике инфекции, в одном случае, и склоняет хирурга к неоправданной операции в ранние сроки заболевания при малейшем подозрении на инфицирование - в другом [10]. Поэтому в неотложной панкреатологии сегодня одним из актуальных направлений является совершенствование существующих и поиск новых, патогенетически обоснованных методов диагностики ИП [1, 2, 4, 7, 8].

На основании анализа и обобщения данных специальной литературы в обзоре представлено обоснование различных вопросов патоморфогенеза инфицированного панкреонекроза и современных методов его диагностики.

Особенности патоморфогенеза инфицированного панкреонекроза

Общеизвестно, что в основе острого панкреатита лежит процесс некробиоза. Мор-

фогенез панкреонекроза состоит в деструкции мембранных структур и органоидов ацинарной клетки с последующим поступлением секреторного материала не в просвет центрoацинарного протока, а в интрестичиальное пространство [1, 4, 5, 11]. Преждевременная активация протеолитических ферментов приводит к аутолизу ткани с развитием некротической деструкции, перифокального воспаления, расплавления и секвестрации. В дальнейшем течение заболевания может происходить по двум основным направлениям, определяющим особенности патогенеза и разнообразие патоморфологических форм панкреонекроза: 1) стерильное; 2) с развитием инфицирования некротически изменённых тканей [2, 4, 11]. С этих позиций наиболее важной особенностью патогенеза панкреатита является двухфазовый характер эволюции заболевания – от стерильного панкреонекроза к его инфицированным формам.

К настоящему времени установлено, что риск развития ИП связан с объёмом поражения поджелудочной железы (чем больше распространён панкреонекроз, тем более высока вероятность его инфицирования) [1, 5, 7, 11], повышенным внутрибрюшным давлением [2, 12] и выраженной иммуносупрессией [13, 14]. Данные факторы создают благоприятные условия не только для контаминации микроорганизмами некротизированных тканей поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки, но и для их дальнейшего прогрессирующего размножения. При наличии массивного некроза поджелудочной железы и его инфицировании и происходит постоянное поступление в ткани (брюшную полость, системный кровоток, биологические среды) большого количества антигенных структур. Развивающееся в этих условиях повреждение сосудистого эндотелия приводит к антигенной стимуляции иммунокомпетентных клеток, вызывая неконтролируемый лавинообразный выброс провоспалительных медиаторов («цитокиновая буря»), что обуславливает развитие полиорганной недостаточности и панкреатогенного шока [1, 15].

Инфицирование изначально стерильных зон панкреонекроза обусловлено контаминацией условно-патогенной, преимущественно грамотрицательной микрофлорой эндогенного или экзогенного происхождения [5, 16]. Экзогенный путь инфицирования включает в себя проникновение микроорганизмов в зоны деви-

тализированных тканей поджелудочной железы непосредственно во время операции, через дренажные трубки, тампоны, при проведении чрескожной пункции под ультразвуковым (УЗ) контролем [1, 16]. Эндогенный путь, выделяемый как ведущий в развитии инфицированного панкреонекроза, представляет собой транслокацию кишечной микрофлоры, восходящее инфицирование из желчных протоков или двенадцатиперстной кишки (через ductus pancreaticus), лимфо- и гематогенное инфицирование из соседних органов, поражённых воспалительным процессом [7, 16, 17, 18]. Признано, что основным механизмом эндогенного инфицирования стерильного панкреонекроза является транслокация патогенных микроорганизмов из просвета желудочно-кишечного тракта (уровень доказательности В) [2, 18, 19, 20]. При этом, если одни авторы утверждают, что источником инфицирования является микрофлора толстой кишки [17, 21], то по мнению других ведущая роль принадлежит тонкокишечной микрофлоре [22, 23]. Подтверждается это единообразием видового состава микрофлоры, получаемой из некротизированных зон поджелудочной железы, с флорой тонкой и толстой кишки [20]. Механизм инфицирования в данном случае связан с нарушением барьерной функции кишечника при развитии синдрома энтеральной недостаточности или некротическим поражением стенки желудка и ободочной кишки [1, 2, 4].

Противоречивы и неоднозначны данные результатов исследований в отношении сроков инфицирования деструктивно изменённых тканей ПЖ и ЗК. Показано, что ИП может быть диагностирован в сроки от 3 дней до 8 недель после появления первых клинических симптомов ОП, однако частота его развития при панкреонекрозах различные периоды варьирует [1, 24, 25]. Согласно данным D.W. Rattner и соавт., инфицирование тканей поджелудочной железы развивается в 2,8% случаев в течение первой недели, у 28,8% и 39,7% пациентов с панкреонекрозом в течение третьей и четвертой недель с момента заболевания [26]. А.В. Абдульянов с соавт. отмечают, что сроками формирования ИП и гнойно-некротического парапанкреатита различной степени распространённости является третья неделя от начала заболевания и более, но в некоторых случаях (около 10%) гнойные осложнения могут развиваться и раньше (на второй неделе заболевания) [27]. По результа-

там исследовании 731 пациента с острым панкреатитом M.G. Besselink и соавт. инфицирование было обнаружено в среднем на 26 (17; 37) сутки госпитализации, при этом в сроки более двух недель с момента поступления инфицирование выявлено у 82% пациентов с ИП [24]. На основании оценки результатов лечения 314 пациентов, ранее перенесших тяжёлый острый панкреатит, М.И. Прудков и Ф.В. Галимзянов установили средние сроки формирования инфицированных панкреатогенных инфильтратов - $8 \pm 0,7$ дня, панкреатогенной флегмоны и абсцесса - $15 \pm 0,6$ и $16 \pm 0,6$ дня соответственно [9, 28]. Однако, в целом большинство исследователей сходятся в том, что инфицирование наиболее часто (более 70% случаев) развивается в сроки от 10 до 22 дней с момента заболевания [5, 7, 17, 29, 30].

Имеющиеся расхождения в сроках обнаружения инфицирования объясняются различием в характере проводимой интенсивной, в том числе антимикробной профилактики и терапии, интегральной оценке степени тяжести состояния пациента, уровне оснащённости лечебного учреждения методами диагностики инфекции при панкреонекрозе, подходе к тактике хирургического лечения [4]. Отмечается также, что в отдельных исследованиях в одну группу объединяются все инфекционные осложнения, развивающиеся при ОП [7]. В то же время, различные патоморфологические формы инфицированного панкреонекроза имеют специфику как в сроках возникновения, так и в возможностях дальнейшего развития, прогнозе, тактике и методах лечения.

В соответствии с классификацией Международного Симпозиума по острому панкреатиту (Атланта, 1992) [31] и материалами её пересмотра международной рабочей группой на основе международного консенсуса в 2012 г. [32] к формам ИП относятся инфицированные: панкреонекроз и/или перипанкреатический некроз, острые перипанкреатические жидкостные скопления, острые некротические скопления, псевдокисты, отграниченные некрозы.

В отечественной литературе к формам панкреатической инфекции относят собственно инфицированный панкреонекроз (инфицированный панкреатогенный инфильтрат) и его гнойные осложнения: 1) некротическая флегмона клетчаточных пространств (неограниченный инфицированный ретроперитонеонекроз);

2) панкреатогенный абсцесс; 3) острое инфицированное жидкостное образование; 4) инфицированная псевдокиста; 5) гнойный перитонит [1, 3, 4, 25, 27, 29, 33]. При этом отмечается, что гнойные осложнения являются путями эволюции инфицированного панкреонекроза [29, 34].

В соответствии с особенностями патоморфогенеза инфицированные формы панкреонекроза относительно времени развития от момента первых клинических проявлений острого панкреатита подразделяются на ранние и поздние.

Наиболее ранней по срокам возникновения формой панкреатической инфекции признаётся инфицированный панкреонекроз. Он характеризуется проникновением и размножением микроорганизмов в некротизированных участках поджелудочной железы и окружающих её тканях. В большинстве случаев ИП диагностируется на 2 недели заболевания [7, 25, 29]. Может сопровождаться полиорганный недостаточностью (ПОН) и абдоминальным сепсисом [29]. Из важнейших особенностей инфицированного панкреонекроза выделяют наличие множества мелких некрозов, часть из которых подвергается микроабсцедированию, при этом оставшиеся очаги некроза какое-то время могут оставаться стерильными и вовлекаться в гнойный процесс поэтапно, длительно поддерживая септические проявления. Микроабсцессы и стерильные очаги некроза окружены зоной инфильтрации, в которую также вовлечены располагающиеся рядом крупные кровеносные сосуды, желудок, двенадцатиперстная кишка, ободочная кишка, печень, внепеченочные желчные протоки и селезенка [34].

В более поздние сроки (через 3-6 недель после развития панкреатита) развивается панкреатогенный абсцесс, представляющий собой локализованную форму инфекции. В отличие от ИП, абсцесс ограничен капсулой, образованной грануляционной тканью и близлежащими органами. Частота летальных исходов у пациентов с панкреатогенным абсцессом приблизительно в 2 раза ниже, чем у пациентов с инфицированным панкреонекрозом. Наличие ПОН не характерно [3, 7, 25, 29].

Спустя несколько недель или месяцев после развития ОП, но чаще на 4-6 неделе, может происходить инфицирование ложной кисты. Для псевдокисты характерно наличие хорошо выраженной фиброзной стенки и полости, за-

полненной секретом, богатым пищеварительными ферментами. Разделение с абсцессом является условным; ложная киста, содержащая гной, чаще рассматривается как панкреатический абсцесс. Если при хирургическом вмешательстве у пациента без очевидных признаков инфекции в относительно светлом содержимом ложной кисты обнаруживаются микроорганизмы, то она считается инфицированной [3, 7, 25].

В начале 3-й недели на фоне множественных инфицированных очагов некроза в забрюшинной клетчатке возможно развитие наиболее тяжелого гнойного осложнения деструктивного панкреатита - панкреатогенной флегмоны. Важной отличительной особенностью флегмоны является то, что она не имеет отграничения в виде фиброзной капсулы или плотного инфильтрата [34]. Отсутствие анатомических барьеров создаёт условия для непредсказуемо широкого распространения гнойного процесса в забрюшинном пространстве, сопровождающегося рецидивом ПОН, тяжелым абдоминальным сепсисом и септическим шоком [29].

Одним из важных аспектов тактики лечения пациентов с различными формами острого деструктивного панкреатита является определение показаний и оптимальных сроков оперативного вмешательства. В многочисленных исследованиях, монографиях и специализированной литературе отмечается, что наличие гнойно-септических осложнений панкреонекроза независимо от степени полиорганной недостаточности является абсолютным показанием к хирургическому лечению (категория доказательности В) [2, 3, 10, 27].

Относительно целесообразности проведения оперативного вмешательства при первых признаках инфицирования, до развития гнойных осложнений, мнения неоднозначны [34]. Рядом авторов утверждается, что наличие инфекции при деструктивном панкреатите, независимо от её формы, является показанием к операции [4, 7, 10]. Однако как в отечественной, так и зарубежной литературе имеются данные и о возможности излечить инфицированный панкреатический некроз без хирургического вмешательства, так как сам факт инфицирования еще не означает обязательности возникновения гнойных осложнений [5, 28, 34, 35]. По мнению М.И. Прудкова, инфицированный панкреонекроз, как и любая другая форма местной инфекционной инвазии, в случае адекватной

антибактериальной терапии, вполне может закончиться излечением без нагноения [34].

При сравнении результатов лечения 119 пациентов с инфицированным панкреатогенным инфильтратом Ф.В. Галимзяновым и соавт. было установлено снижение уровня летальности с 52,2% до 8,3% и среднего срока стационарного лечения с 36,7 до 13,4 койко-дней в группе пациентов, получавших консервативное лечение, по сравнению с прооперированными больными. На основании полученных результатов авторами сделан вывод о том, что пациенты с инфицированным панкреатогенным инфильтратом, в том числе содержащим микроабсцессы и сопровождающимся тяжелым абдоминальным сепсисом, до появления гнойных полостей должны лечиться строго консервативно, а практика эксплоративных операций рискованна [28, 34].

Данное утверждение находится в соответствии с резолюцией XVI Международного конгресса хирургов-гепатологов России и стран СНГ (Екатеринбург, 2009), согласно которой рекомендуется консервативное ведение пациентов с инфицированным панкреатогенным инфильтратом, включая необходимые элементы комплексной интенсивной терапии и только в случае неэффективности лечения, появления клинических, лабораторных и инструментальных (динамическое УЗИ, КТ, МРТ, тонкоигольная пункция) признаков абсцедирования показано хирургическое лечение [29].

Отмечается, что хирургическое лечение инфицированного панкреонекрозе всегда оправдано ввиду множественности и незначительности размеров очагов нагноения, плотности воспалительно-инфильтративных изменений и высокого риска повреждения окружающих структур [34]. Если при оперативном вмешательстве, выполненном в стадию «истинного» некроза, летальность превышает 25%, то при панкреатическом абсцессе приближается к 0% [3, 4]. С формированием абсцессов создаются более благоприятные условия для успешности хирургического лечения ввиду наличия грануляционного барьера отграничивающего зону нагноения и снижающего интенсивность резорбции и тяжесть гнойной интоксикации. Также наличие единой полости с капсулой предоставляет широкие возможности для применения различных технологий дренирования [34].

Возможности диагностики ранних признаков инфицированности панкреонекроза

Приступая к обсуждению различных аспектов диагностических методов ИП в литературе, следует обратить внимание на ряд важных моментов в плане выбора терминологических понятий применительно к признакам заболевания. Опубликованные сведения, посвященные признакам ИП, отличаются разнообразием терминов: «прямые», «абсолютные», «достоверные», «стандартные», «косвенные», «дополнительные» и др. Подобные описания признака болезни представляются не вполне обоснованными и во многих случаях неточно соответствуют смысловому значению слова, однако несмотря на некоторую неопределенность, они прочно вошли в медицинскую практику и широко используются в литературе. Определения, что такое «ранний признак» заболевания – нет. Имеются понятия «ранняя», «своевременная», «дифференциальная» диагностика, но эти термины не отражают сущность определяемых ранних признаков заболевания. В этой связи возникла необходимость использования термина «ранний признак» в диагностике ИП и дать ему определение. Под ранним признаком ИП понимаем патогенетически обоснованный показатель, свидетельствующий о наступлении момента инфицированности зон некроза тканей ПЖ и ЗК в ходе текущего деструктивного процесса при ОП и позволяющий своевременно и достоверно устанавливать диагноз заболевания.

Анализ литературы свидетельствует о том, что клинический симптомокомплекс деструктивного панкреатита сложен и разнообразен, сугубо специфических признаков, присущих только ИП, нет [7, 36]. Показатели общего и биохимического анализов крови не имеют достоверной корреляционной связи ни со степенью распространенности панкреонекроза, ни с фактом его инфицирования [33, 37, 38]. Чувствительность и специфичность критериев синдрома системной воспалительной реакции не превышает 60% [39]. Поэтому своевременная диагностика инфицированного панкреонекроза по традиционным клинко-лабораторным данным в ряде клинических ситуаций затруднена [4].

Наиболее часто в клинической практике с целью определения локализации и распространённости воспалительного процесса при панкреатите применяются ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ). Признаки инфицирования девитализированных тканей ПЖ и ЗК по данным ультразвукового исследования представлены в таблице 1.

Среди КТ-показателей инфицирования панкреонекроза в литературе указываются такие признаки, как увеличение числа и размеров жидкостных образований, появление секвестров и/или наличие пузырьков газа [4, 5, 27, 42]. Тем не менее перечисленные выше критерии по данным УЗИ и КТ не являются абсолютными признаками инфицирования, так как они могут наблюдаться при стерильном панкреонекрозе (СП) и только у 20-55% пациентов с панкреатическими абсцессами, а ещё реже при наличии инфицированного панкреатогенного инфильтрата. Кроме того, УЗИ мало информативно у пациентов на фоне пареза кишечника [1, 43]. К тому же указанные признаки проявляются при наличии уже развившихся гнойных осложнений, что снижает значимость метода для проведения своевременной диагностики инфицирования.

Согласно опубликованным исследованиям, эффективность УЗИ в диагностике гнойных осложнений ОП составляет 17,1-25,4%, КТ - 45,3% [1, 14].

В качестве более раннего и точного способа дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза многими авторами выделяется тонкоигольная пункция (ТП) жидкостных образований под УЗ или КТ контролем с последующими микроскопией и бактериологическим исследованием полученного материала [1, 44]. Чувствительность методов выявления ИП составляет 91-96%, специфичность 72-88% [14, 20, 44]. Признаком инфицирования по данным микроскопии считается содержание в пунктате 30-40 и выше лейкоцитов в поле зрения, нейтрофилов больше 50%. Важной особенностью ТП является возможность проведения бактериологического исследования пунктата, что позволяет обнаружить не только факт инфицирования, но и чувствительность флоры к антибактериальным препаратам. Вместе с тем, получить необходимые результаты баканализа на практике можно не ранее 5-7-го дня после пункционной биопсии, что не отвечает требованиям экстренной ситуации [30]. Инвазивность процедуры и соответственно риск экзогенного инфицирования, а также отсутствие жидкостного компонента в очаге деструкции, наличие на трассе пункции органов желудочно-кишечного тракта, мочевыводящей системы, сосудистых образований, выраженных нарушений свёртывающей системы крови ограничивают применение тонкоигольной

Таблица 1 – Признаки различных форм ИП по данным УЗ – исследования

Форма ИП	Сонографические признаки
Инфицированный панкреонекроз	Появление в структуре панкреатического инфильтрата большого количества мелких эконегативных неправильно расположенных структур с нечеткими контурами, имеющих тенденцию к слиянию [38].
Абсцесс	Наличие неправильной формы, эконегативного, жидкостьсодержащего очага с экзогенной взвесью, дающего эффект дистального псевдоусиления [38, 40]. Неоднородность внутренней структуры, с единичными равномерно или беспорядочно рассеянными мелкими эхопозитивными включениями [38].
Инфицированная псевдокиста	Наличие тонкостенного, округлого, анэхогенного образования в проекции сальниковой сумки либо поджелудочной железы, оттесняющего соседние органы [41]. Обнаружение в просвете кисты фрагментов с повышенным акустическим сигналом – сгустков фибрина, плотных включений в виде хлопьев; при наличии густого гноя - тотальное повышение эхогенности содержимого [38, 42].
Флегмона	Наличие размытых, с нечеткими контурами образований, которые имеют различные размеры и локализуются по боковым фланкам. Чередование гипо- и анэхогенных зон (жидкость) с гиперэхогенными компонентами (секвестры) [41]. При тотальном гнойном расплавлении – наличие бесформенной объёмной структуры с неоднородным содержимым [40].

пункции при деструктивном панкреатите [1, 2, 11].

Для оценки степени выраженности некротического процесса при деструктивном панкреатите применяется биохимический маркер С-реактивный белок (СРБ), однако его возможности в диагностике инфицирования панкреонекроза в литературе имеют разноплановые суждения. По данным В.С. Савельева, при распространенном инфицированном панкреонекрозе концентрация СРБ достоверно выше (200 мг/л), чем при стерильной абдоминальной деструкции [33]. С.В. Михайлузов и соавт. отмечают, что повышение СРБ в сыворотке крови более 96 мг/мл на 2-й неделе от начала заболевания можно считать одним из ранних диагностических маркеров ИП [30]. При этих значениях СРБ тест обладает следующими характеристиками: чувствительность – 53,3%, специфичность – 80% [2]. Вместе с тем, многие авторы высказывают мнение, что определение СРБ для диагностики ИП имеет существенные недостатки: длительная индукция роста концентрации СРБ от начала заболевания; повышенное содержание СРБ в течение нескольких дней после устранения инфекционного очага; концентрация СРБ не отражает степень тяжести инфекционного процесса и может диспропорционально увеличиваться при «малых» инфекциях [2, 20].

В течение последних десятилетий одним из самых высокочувствительных и специфичных методов диагностики ИП признаётся определение в плазме крови уровня прокальцитонина (ПКТ) [1, 43, 44, 45]. Признаком инфицирования панкреонекроза считается концентрация ПКТ более 1,8 нг/мл, обнаруживаемая в течение двух дней подряд. Чувствительность метода по данным различных исследований варьирует от 84,7% до 95%, специфичность от 86,7% до 94% [20, 45, 46].

Есть предположение, что повышение концентрации ПКТ в плазме крови при ИП вызвано влиянием эндотоксина преимущественно грамотрицательных бактерий и цитокинов, которые ингибируют протеолитический процесс образования кальцитонина из прокальцитонина и избыток последнего высвобождается в кровь [1, 43]. Возможными источниками продукции ПКТ при этом могут быть мононуклеарные лейкоциты, нейроэндокринные клетки щитовидной железы, легких и кишечника [1, 46].

Для определения концентрации прокальцитонина в плазме или сыворотке крови используются количественный иммунолюминиметрический (LUMItest PCT, В•R•А•Н•М•S Diagnostica GmbH, Berlin, Germany) и полуколичественный иммунохроматографический (В•R•А•Н•М•S PCT-Q) методы [20, 47, 48]. В основе LUMItest PCT лежит реакция двух высокоспецифичных моноклональных антител с двумя позициями молекулы прокальцитонина (кальцитонином и катакальцином). Для проведения исследования необходимо 20 мкл. плазмы, тест выполняется в течение 2 часов и может применяться для экспресс диагностики [48]. При полуколичественном определении используются мышинные моноклональные антитела к катакальцину, конъюгированные с коллоидным золотом (трейсер) и поликлональные бараньи антикальцитониновые антитела (твердая фаза). Необходимо 200 мкл. сыворотки или плазмы крови, которую помещают в лунку полоски (стрипа). Антитела к катакальцину связываются с прокальцитонином, образуя комплекс антиген - антителтрейсер. Сравнение окраски опытной полоски с референтным рядом эталонных полос позволяет установить приблизительную концентрацию прокальцитонина (в пределах <0,5 нг/мл; от 0,5 до 2 нг/мл; от 2 до 10 нг/мл; >10 нг/мл [46].

По мнению некоторых авторов, прокальцитониновый тест не только не уступает в точности методу диагностических пункций, но отличается скоростью, малой инвазивностью, безопасностью, простотой в выполнении [45, 46].

Вместе с тем, повышение концентрации ПКТ может иметь и неинфекционный генез, например, на фоне тяжелой травмы, обширных хирургических вмешательств, кардиогенного шока, ожогов, теплового удара, в условиях искусственного кровообращения [20]. В.П. Сагановым и соавт. выявлено отсутствие существенной разницы концентрации ПКТ у пациентов с распространенным стерильным и инфицированным панкреонекрозом [49]. В.С. Савельев отмечает, что при локализованных инфекциях и инфекциях без системных проявлений концентрация прокальцитонина увеличивается незначительно, поэтому прокальцитонин не является маркером инфекции как таковой, а отражает степень ее генерализации. Ввиду этого, использование прокальцитонина

не заменяет, а дополняет комплекс клинико-лабораторных данных и его использование наиболее оправданно в сложных клинических ситуациях, когда исчерпаны другие диагностические возможности [20, 43].

Неотъемлемым компонентом системного подхода в лечении пациентов с деструктивным панкреатитом стало использование различных многофакторных интегральных шкал: APACHE II-III, SAPS, SOFA, Ranson, MODS, ODIN, MPM и MPMII, LODS, TRIOS и др. Применение указанных шкал, основанных на комплексном анализе ряда стандартных и дополнительных клинико-лабораторных показателей, позволяет провести оценку степени тяжести состояния пациентов и прогнозирование течения заболевания [50]. Однако в диагностике инфицированного панкреонекроза использование шкал ограничено [1, 2].

В этой связи, рядом авторов была предпринята попытка совершенствования методологии используемой в интегральных шкалах, с заменой рутинного подсчёта баллов на компьютерное нейросетевое моделирование [2, 51, 52]. Для диагностики гнойных осложнений при остром панкреатите О.Г. Жариковым и соавт. предложена искусственная нейронная сеть (ИНС), включающая в качестве входных параметров 14 клинических, лабораторных и инструментальных показателей: сутки с момента заболевания, повторность госпитализации, ранние операции, ИМТ, температура тела, частота дыхания, пульс, вздутие живота, наличие инфильтрата (жидкостных скоплений), СОЭ, лейкоциты крови, число палочкоядерных форм лейкоцитов, глюкоза, мочевины. Авторы отмечают, что разработанная ИНС обладает 94,5%-ной чувствительностью и специфичностью в выявлении развившихся гнойных осложнений при ОП, позволяя определить тактику дальнейшего лечения пациентов с расширением показаний для подтверждающего диагноз инвазивного теста - тонкоигольной аспирационной биопсии ткани ПЖ и/или ЗК [51].

В качестве метода ранней диагностики Ю.С. Винником и соавт. предложено определение максимальной интенсивности люминол-зависимой железоиндуцированной хемиллюминесценции (J_{max}) и светосуммы (S) плазмы крови. Признаком инфицирования тканей ПЖ и ЗК является значение J_{max} меньше 30 мВ, а коэффициента K , рассчитанного как отноше-

ние J_{max}/S , меньше 0,056 у.е. [53]. Диагностическая чувствительность и специфичность метода по данным авторов составляет 94,4% и 92,6% соответственно. Среди преимуществ отмечаются простота, связанная с доступностью реактивов, и экспрессность способа, что дает возможность диагностировать инфицированный панкреонекроз в ранние сроки [53, 54]. Однако данный метод диагностики не имеет широкого применения в клинической практике.

В последние годы существенное развитие получило научное направление, связанное с изучением функционального состояния эндотелия при различных заболеваниях. Рядом экспериментальных исследований доказана эффективность применения показателей эндотелиальной дисфункции (ЭД) для определения степени тяжести состояния пациентов, прогнозирования и диагностики различных патологических процессов [55, 56]. Вместе с тем, вопросы оценки диагностической значимости показателей выраженности ЭД при ОП пока еще не нашли отражение в литературе, за исключением работы А.С. Семеновой с соавт. [57], где в качестве одного из трех клинико-лабораторных критериев, характеризующих течение системной воспалительной реакции при панкреатите, использовалось количество циркулирующих эндотелиальных клеток в крови.

Сравнительный анализ преимуществ и недостатков различных методов диагностики ИП, представленных в литературе, показал, что в настоящее время существует ряд нерешённых вопросов, связанных с выявлением ранних признаков инфицирования панкреонекроза.

Заключение

Таким образом, актуальной проблемой остаётся задача своевременной диагностики инфицированных форм панкреонекроза. Существующие критерии и маркеры инфицированности панкреонекроза являются неоднозначными, а возможности диагностики ранних признаков заболевания ограничены.

Перспективное направление в совершенствовании качества диагностики ИП имеют исследования, базирующиеся на изучении и оценке новых, ещё не использованных ранних звеньев патогенеза заболевания.

Одним из наиболее ранних механизмов патогенеза многих хирургических заболева-

ний, в том числе острого панкреатита, является эндотелиальная дисфункция. Исследование нарушений функционального состояния эндотелия при ОП позволит разработать новые методы диагностики ранних признаков инфицированности панкреонекроза для профилактики его гнойных осложнений.

Литература

1. Диагностика и лечение острого панкреатита / А. С. Ермолов [и др.]. – Москва : Видар-М, 2013. – 384 с.
2. Литвин, А. А. Инфицированный панкреонекроз / А. А. Литвин. – Москва : Интеграция, 2011. – 240 с.
3. Литвин, А. А. Современные тенденции в хирургическом лечении острого некротизирующего панкреатита, инфицированного панкреонекроза / А. А. Литвин, В. М. Хоха, В. Н. Лурье // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, № 5. – С. 138-146.
4. Инфицированный панкреонекроз / В. С. Савельев [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2003. – Т. 1, № 2. – С. 34-39.
5. International Practices in Pancreatic Surgery / R. Mantke [et al.]. – Heidelberg : Springer, 2013. – 206 p.
6. Здравоохранение в Республике Беларусь : офиц. стат. сб. за 2012 г. – Минск : ГУ РНМБ, 2013. – 284 с.
7. Деллинджер, Э. П. Инфекционные осложнения панкреатита / Э. П. Деллинджер // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 108-118.
8. Forsmark, C. E. Pancreatitis and its complications / C. E. Forsmark. – New Jersey : Humana Press Inc, 2005. – 349 p.
9. Галимзянов, Ф. В. Первичная диагностика инфицированного панкреонекроза / Ф. В. Галимзянов // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2006. – № 6. – С. 8-10.
10. Проблемы диагностики и лечения различных форм острого панкреатита (обзор литературы) / В. П. Саганов [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – № 4, ч. 2. – С. 331-335.
11. Острый панкреатит : рук. для врачей / под ред. Э. В. Недашковского. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 272 с.
12. Diebel, L. N. Splachnic ischemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome / L. N. Diebel, S. A. Dulchavsky, W. J. Brown // J. Trauma. – 1997 Nov. – Vol. 43, N 5. – P. 852-855.
13. Иммуноterapia в комплексном лечении некротизирующего панкреатита, осложненного перитонитом / А. Я. Коровин [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 4. – С. 124-127.
14. Паскарь, С. В. Эффективность методов ранней диагностики и оптимизация лечебной тактики при остром деструктивном панкреатите / С. В. Паскарь, И. Д. Косачев, С. А. Варзин // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 11, Медицина. – 2010. – № 1. – С. 83-91.
15. Фирсова, В. Г. Острый панкреатит: современные аспекты патогенеза и классификации / В. Г. Фирсова, В. В. Паршиков, В. П. Градусов // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 2. – С. 127-134.
16. Лобанов, С. Л. Современные подходы к лечению острого панкреатита / С. Л. Лобанов, А. В. Степанов, Л. С. Лобанов. – Чита : ИИЦ ЧГМА, 2008. – 160 с.
17. Деструктивный панкреатит. Доказательные методы диагностики и лечения : метод. рек. / под ред. В. С. Савельева. – М. : РАСХИ, 2009. – 12 с.
18. Некротическое поражение толстой кишки в условиях инфицированного панкреонекроза: этиология, патогенез, микробный пейзаж, лечение / М. В. Садах [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – № 4, ч. 2. – С. 162-168.
19. Wyncoll, D. L. The management of severe acute necrotizing pancreatitis: an evidence-based review of the literature / D. L. Wyncoll // Intensive Care Med. – 1999 Feb. – Vol. 25, N 2. – P. 146-156.
20. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия : практ. рук. / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. – М. : Литтерра, 2006. – 168 с.
21. Pathogenesis and prevention of early pancreatic infection in experimental acute necrotizing pancreatitis / T. Foitzik [et al.] // Annals of Surgery. – 1995 Aug. – Vol. 222, N 2. – P. 179-185.
22. Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small bowel rather than from colon / S. Fritz [et al.] // The American Journal of Surgery. – 2010 Jul. – Vol. 200, N 1. – P. 111-117.
23. Interdigestive small bowel motility and duodenal bacterial overgrowth in experimental acute pancreatitis / I. D. Van Felius [et al.] // Neurogastroenterology and Motility. – 2003 Jun. – Vol. 15, N 3. – P. 267-276.
24. Timing and impact of infections in acute pancreatitis / M. G. Besselink [et al.] // British Journal of Surgery. – 2009 Mar. – Vol. 96, N 3. – P. 267-273.

25. Воробей, А. В. Международная классификация острого панкреатита (Атланта, 1992) – современные тенденции в пересмотре / А. В. Воробей, А. А. Литвин, В. М. Хоха // *Новости хирургии*. – 2010. – Т. 18, № 1. – С. 149-160.
26. Early surgical debridement of symptomatic necrosis is beneficial irrespective of infection / D. W. Rattner [et al.] // *Amer. J. Surg.* – 1992 Jan. – Vol. 163, N 1. – P. 105-109.
27. Абдульянов, А. В. Диагностика и хирургическое лечение больных деструктивным панкреатитом / А. В. Абдульянов, А. З. Фаррахов, М. А. Бородин // *Практическая медицина*. – 2010. – Т. 47, № 8. – С. 30-37.
28. Галимзянов, Ф. В. Инфицированный панкреатогенный инфильтрат, панкреатогенный абсцесс и панкреатогенная флегмона, диагностика и лечение / Ф. В. Галимзянов, М. И. Прудков, О. П. Шаповалова // *Вестник уральской медицинской академической науки*. – 2011. – № 4. – С. 34-37.
29. Резолюция XVI Международного конгресса хирургов-гепатологов России и стран СНГ, Екатеринбург, Россия, 16-18 сентября 2009 г. Инфицированный панкреонекроз - диагностика, хирургическая тактика // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 112-115.
30. Лабораторная диагностика инфицированного панкреонекроза / С. В. Михайлузов [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2010. – № 11. – С. 3-7.
31. Bradley, E. L. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the international symposium on acute pancreatitis. Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992 / E. L. Bradley // *Arch. Surg.* – 1993 May. – Vol. 128, N 5. – P. 586-590.
32. Classification of acute pancreatitis - 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P. A. Banks [et al.] // *Gut*. – 2013 Jan. – Vol. 62, N 1. – P. 102-111.
33. Диагностическая и лечебная тактика при стерильном и инфицированном панкреонекрозе / В. С. Савельев [и др.] // *Российский медицинский журнал*. – 2006. – № 5. – С. 9-14.
34. Прудков, М. И. Эволюция инфицированного панкреонекроза, топическая диагностика и лечение осложнений / М. И. Прудков, Ф. В. Галимзянов // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 42-49.
35. Bassi, C. Treatment of infected pancreatic necrosis without surgery / C. Bassi, S. Corra, P. Pederzoli // *International Journal of Pancreatology*. – 1992 Jun. – Vol. 11, N 3. – P. 209-211.
36. Клиническая картина стерильного и инфицированного панкреонекроза / В. П. Саганов [и др.] // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. – 2011. – № 4, ч. 2. – С. 152-155.
37. Роль лабораторных методов исследования в диагностике различных форм стерильного панкреонекроза / В. П. Саганов [и др.] // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. – 2011. – № 4, ч. 2. – С. 155-159.
38. Мамошин, А. В. Комплексное использование ультразвуковой томографии в диагностике острого деструктивного панкреатита / А. В. Мамошин, А. В. Борсуков // *Эндоскопическая хирургия*. – 2006. – № 3. – С. 13-20.
39. Lankisch, P. G. No strict correlation between necrosis and organ failure in acute pancreatitis / P. G. Lankisch, D. Pfichthofer, D. Lehnick // *Pancreas*. – 2000 Apr. – Vol. 20, N 3. – P. 319-322.
40. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Т. 1 / Ю. А. Брюховецкий [и др.]; ред. В. В. Митьков. – М.: Видар, 1996. – С. 166.
41. Бойко, В. В. Диагностика и хирургическое лечение инфицированного панкреонекроза / В. В. Бойко, Ю. В. Иванова, Е. В. Мушенко // *Здоров'я України*. – 2012. – № 4. – С. 26-29.
42. Павликова, Е. Ю. Диагностика панкреонекроза и его послеоперационных осложнений. Литературный обзор [Электронный ресурс] / Е. Ю. Павликова // *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Министерства здравоохранения РФ*. – 2010. – Т. 1, № 10. – Режим доступа: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v10/papers/pavl_v10.htm. – Дата доступа: 10.07.2014.
43. Чернов, В. Н. Значение прокальцитонинового теста при выборе тактики лечения больных с острым деструктивным панкреатитом / В. Н. Чернов, А. З. Алибеков, Б. М. Белик // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. – 2012. – Т. 5, № 4. – С. 670-672.
44. The clinical value of procalcitonin in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis / B. Rau [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2000 Mar. – Vol. 26, N 2. – P. 159-164.
45. Роль прокальцитонинового теста в диагностике и оценке тяжести инфицированных форм панкреонекроза / В. С. Савельев [и др.] // *Анналы хирургии*. – 2001. – № 4. – С. 44-49.
46. Использование прокальцитонинового теста для диагностики инфицированного панкреонекроза / Л. А. Мауда Шади [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2007. – № 4. – С. 30-34.
47. Meisner, M. PCT, Procalcitonin - a new, innovative infection parameter / M. Meisner. – Berlin : Brahms Diagnostica, 1996. – P. 3-47.
48. Meisner, M. Procalcitonin (PCT). A new, innovative infection parameter. *Biochemical and*

- clinical aspects / M. Meisner. – Stuttgart ; New York : Georg Thieme Verlag, 2000. – P. 162-175.
49. Роль прокальцитонина в дифференциальной диагностике стерильного и инфицированного панкреонекроза и оценке степени тяжести состояния больных со стерильным панкреонекрозом / В. П. Саганов [и др.] // Вестник Бурятского государственного университета. – 2010. – № 12. – С. 240-246.
50. Фомин, А. В. Оценка тяжести состояния больных острым панкреатитом (обзор литературы) / А. В. Фомин, А. В. Гидранович // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 41-50.
51. Жариков, О. Г. Прогнозирование гнойно-септических осложнений тяжелого острого панкреатита / О. Г. Жариков // Новости хирургии. – 2008. – Т. 16, № 4. – С. 117-125.
52. Use of an artificial neural network to predict length of stay in acute pancreatitis / W. E. Pofahl [et al.] // Am. Surg. – 1998 Sep. – Vol. 64, N 9. – P. 868-872.
53. Пат. № 2319150 Российская Федерация, МПК G 01 N 33/52. Способ диагностики инфицированного панкреонекроза / О. В. Теплякова [и др.] ; заявитель и патентообладатель Красноярская гос. мед. академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – № 2006137620/15 ; заявл. 24.10.06 ; опублик. 10.03.08, Бюл. № 7 (III ч.). – 7 с.
54. Значение метода индуцированной хемиллюминесценции в диагностике инфицированного панкреонекроза / Ю. С. Винник [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2007. – Т. 42, № 1. – С. 17-19.
55. Структурные и функциональные изменения эндотелия при экспериментальном венозном тромбозе / С. А. Сушков [и др.] // Клінічна флебологія. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 126-135.
56. Колбасова, Е. А. Исследование циркулирующих эндотелиальных клеток у пациенток с хирургической и естественной менопаузой / Е. А. Колбасова, Н. И. Киселева, Л. В. Тихонова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2013. – № 1. – С. 8-13.
57. Семенова, А. С. Возможности улучшения результатов лечения пациентов с абдоминальным сепсисом на основе патогенетических принципов / А. С. Семенова, В. В. Моррисон, В. Н. Долишний // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 7. – С. 23-25.

Поступила 17.07.2014 г.

Принята в печать 05.08.2014 г.

Сведения об авторах:

Овсяник Д.М. – аспирант кафедры факультетской хирургии УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»;

Фомин А.В. – д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет», кафедра факультетской хирургии. E-mail: ovsyanic.dmitriy@yandex.ru – Овсяник Дмитрий Мечиславович.

ИММУНОДЕФИЦИТЫ И НЕКОТОРЫЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

ДОЦЕНКО Э.А.*, РОЖДЕСТВЕНСКИЙ Д.А.** , ЮПАТОВ Г.И.***

*УО «Белорусский государственный медицинский университет», Республика Беларусь

**УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Республика Беларусь

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

Резюме.

В обзоре литературы дано понятие об иммунодефицитах (первичные и вторичные), причинах их возникновения и о возможностях проведения иммунокорректирующей терапии. В статье представлены современные классификации иммуномодулирующих препаратов, приведены некоторые представления об иммунной системе и механизмах ее регуляции (классическая схема трехкомпонентного клеточного иммунного ответа и гипотеза TLR/NOD-зависимой регуляции иммунного ответа), а также определены показания к назначению и особенности применения иммуномодуляторов, наиболее часто применяемых в клинической практике. К таким препаратам отнесены лизаты бактерий (бронхо-мунал, имудон, рибомунил, ИПС-19); микробные макромолекулярные соединения (мурамилдипептид, пирогенал, продигиозан, нуклеинат натрия); средства растительного происхождения: (эхинацея пурпурная) синтетические иммуномодуляторы: (пидотимод). Для оценки клинической эффективности представленных лекарственных средств использована классификация степеней и уровней доказательности, предложенная Американской коллегией кардиологов (ACC) и Европейским обществом кардиологов (ESC).

Ключевые слова: система иммунитета, иммунодефицит, иммуномодулятор.

Abstract.

This literature review deals with the data about immunodeficiency diseases (primary and secondary), their etiology and possibilities of their immunocorrection. The article presents modern classifications of immunomodulatory drugs, outlines the current state of immune system functioning and basic mechanisms of its regulation (classical three-component scheme of immune response and the hypothesis of TLR/NOD-dependent regulation of immune reactions) and formulates recommendations for administration and clinical use of the most widely practiced immunomodulatory drugs. Among them are bacterial lysates (Broncho-munal, Imudon, Ribomunyl, IRS-19), microbial macromolecular compounds (licopid, pyrogenalum, Prodigiosanum, sodium nucleinate), plant-derived remedies (Echinacea purpurea), synthetic immunomodulators (Pidotimod). For assessment of clinical efficacy of these drugs the classification based on recommendation of ACC/ESC – (Class of Recommendation / Level of Evidence Construct) has been used.

Key words: immune system, immunodeficiency, immunomodulator.

Современные алгоритмы лечения многих заболеваний включают в себя применение иммуномодулирующих средств [1, 2]. К иммуномодуляторам относят лекарственные средства различного происхождения, оказывающие разнонаправленное действие на иммунную систему, в зависимости от ее исходного состояния. Иммуномодуляторы используют в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся

признаками вторичной иммунной недостаточности, которая характеризуется часто рецидивирующими бактериальными, вирусными и грибковыми инфекциями, плохо поддающимися традиционным методам лечения [3, 4, 5].

Вместе с тем, требует уточнения несколько обстоятельств. Во-первых, следует понимать, что природа иммунодефицитов двояка: они подразделяются на первичные и вторич-

ные. В основе первичных иммунодефицитов нарушения локализируются на генетическом уровне, что и приводит к неэффективному функционированию иммунной системы. В этом случае говорить об иммуномодулирующей терапии бессмысленно, поскольку воздействия на иммунную систему осуществляются с заместительной целью. Например, при агаммаглобулинемии вводят насыщающие дозы внутривенных иммуноглобулинов [4, 5].

На проблему вторичных иммунодефицитов существует, по крайней мере, две точки зрения, которые условно можно обозначить как «восточная» и «западная». В русскоязычной литературе понятие вторичных иммунодефицитов трактуется весьма широко [3, 6]. настолько широко, что буквально все болезни можно свести к иммунодефициту. Аутоиммунные заболевания – иммунодефицит, связанный с нарушением толерантности к собственным антигенам; онкологические заболевания – иммунодефицит с недостаточной активностью, например, натуральных киллеров, что обуславливает неконтролируемую пролиферацию опухолевых клеток; аллергические заболевания – иммунодефицит в результате нарушения соотношения регуляторных клеток, что приводит к повышенному синтезу IgE и т.д. В «лабораторном» смысле это в принципе верно: все болезни, в основе которых лежат иммунопатологические механизмы, представляют собой в той или иной степени иммунодефицит. Но с точки зрения практического врача эти представления не оправданы, поскольку не позволяют применить имеющиеся знания к конкретному пациенту.

Гораздо более прагматична «западная» точка зрения, которая сводит вторичные иммунодефициты к сравнительно более узким состояниям, при которых в результате нарушения состояния иммунной системы организм человека становится более восприимчив к инфекциям. Мы полагаем, что наиболее четким является следующее определение иммунодефицита. Иммунодефицит – это состояние, при котором иммунная система неспособна выполнять свои нормальные функции, а именно эффективно элиминировать чужеродные агенты, такие как бактерии, вирусы и грибы.

Справедливости ради надо отметить, что для иммунодефицитов, особенно имеющих генетическую природу, характерен и ряд других

симптомокомплексов: гематологические нарушения, желудочно-кишечные расстройства, развитие опухолей, аллергические и аутоиммунные расстройства [4, 5]. Однако наиболее ранним и ведущим является инфекционный синдром. Характерными являются недостаточная эффективность даже мощной антимикробной терапии, часто неполная элиминация инфекционного агента, хронизация патологического процесса. В отличие от рецидивирующей или хронической инфекции, связанной с анатомическими дефектами, для иммунодефицитов характерна мультифокальность инфекционного процесса. Очень важно помнить еще об одном обстоятельстве, о котором почти всегда врачи забывают. Повышенный риск инфекции может не быть связан с патологией иммунной системы. Диагноз иммунодефицита подразумевает исключение иных причин, способствующих развитию инфекционного процесса. Так, не в пользу иммунодефицита свидетельствует рецидив инфекционного процесса в одном и том же месте; при рецидивирующем менингите необходимо исключить патологию ЛОР-органов (хотя рецидивирующий менингит нейссерияльной природы требует исключения дефицита компонентов комплемента); при частых повторных пневмониях следует оценить возможные структурно-анатомические нарушения в системе органов дыхания; при мочекаменной болезни и нарушении пассажа мочи пиелонефрит будет всегда, независимо от состояния иммунной системы. Кстати, следует помнить, что ряд патогенов обладает крайне высокой контагиозностью, которая не зависит от состояния иммунной системы – легочная форма чумы, грипп и др.

Важным следствием такой «жесткой» трактовки вторичного иммунодефицита является ориентир на клинические проявления иммунодефицита. Нет и не может быть иммунодефицита без клинических проявлений. Поэтому диагноз иммунодефицита по данным иммунограммы, без учета клинической картины (как это зачастую происходит в клинике), неправомерен. Кроме того, такие представления сужают понимание иммуномодулирующей терапии и сводят ее к иммуностимулирующей, то есть повышающей активность иммунной системы, в отличие от иммуносупрессивной, когда требуется подавить избыточную активность иммунной системы. Отдельную группу иммуно-

модуляторов составляют иммунодепрессанты, которые в настоящей статье мы не рассматриваем.

И, наконец, третий важный момент, отличающий «восточный» и «западный» подходы к иммунодефицитам связан с тем, что в последнем случае официальная медицина крайне осторожно относится к применению иммуномодуляторов, прежде всего по причине отсутствия рандомизированных контролируемых испытаний для большинства таких препаратов.

В настоящей статье мы коснемся особенностей применения иммуномодуляторов, наиболее часто применяемых в клинической практике. Для оценки клинической эффективности лекарственных средств использована классификация степеней и уровней доказательности предложенная Американской коллегией кардиологов (ACC) и Европейским обществом кардиологов (ESC), 2006:

Степень доказательства:

- I – положительный эффект ЛС убедительно доказан, не требуется проведения дополнительных исследований. ЛС должно быть включено в рекомендации по лечению.
- II – положительный эффект ЛС доказано превышает его вероятное нежелательное действие. Данные могут быть распространены на всю популяцию за исключением отдельных групп пациентов. ЛС может быть включено в рекомендации.
- III – положительный эффект ЛС вероятно превышает риск его нежелательного действия. Данные не могут быть распространены на всю популяцию, требуется проведение дополнительных исследований. Включение ЛС в рекомендации требует обсуждения.
- IV – положительный эффект ЛС сопоставим с риском его нежелательного действия. ЛС не должны включаться в рекомендации

Некоторые представления об иммунной системе и ее регуляции. Иммунная система представляет собой совокупность клеток, тканей и органов, основная функция которых заключается в поддержании постоянства антигенного состава организма. Еще в процессе внутриутробного развития происходит «знакомство» клеток с антигенами организма, в результате которого вырабатывается т.н. иммунная толерантность и клетки лишаются воз-

можности реагировать на собственные антигены организма, но активируются при введении в организм чужеродных антигенов.

Различают 3 вида иммунитета, каждый из которых контролируется тем или иным отделом иммунной системы (табл. 1).

Классическая схема трехкомпонентного клеточного иммунного ответа. В процессе развития иммунной реакции происходит взаимодействие клеток 3 видов: макрофагов, Т-лимфоцитов хелперов и эффекторных клеток клеточного или гуморального звена иммунитета [4, 7-11]. Рассмотрим этот процесс подробнее (рис. 1).

Первыми с антигенами контактируют макрофаги (антигенпредставляющие клетки), которые поглощают антиген и соединяет с НЛА-белком II класса [12]. Получившийся комплекс фосфорилирует 3ζ-цепи CD3-антигена, и сиг-

Уровень доказательства:

- A – данные получены в результате систематического мета-анализа или многочисленных рандомизированных клинических испытаний с адекватной методологией.
- B – данные получены в результате единичных РКИ или нескольких нерандомизированных испытаний.
- C – данные получены в испытаниях типа «описание случаев, наблюдений» или представляют собой мнения экспертов.

Таблица оценки доказательности:

	A	B	C
I			
II			
III			
IV			

- приемлемые уровни для рекомендаций
- возможные уровни для рекомендаций
- несоответствующие рекомендациям уровни

нал передается далее на цитоплазматическую тирозинкиназу ZAP-70. ZAP-70 фосфорилирует остатки тирозина в 2 ферментах:

– Немедленно после активации ZAP-70 фосфорилирует фосфолипазу C, которая при этом активируется и гидролизует фосфатидинозитол бифосфат (PIP₂) до диацилглицерола (DAG) и инозитол трифосфата (IP₃). Оба этих соединения повышают концентрацию внутриклеточного кальция и он, в свою оче-

Таблица 1 – Виды иммунитета

Вид иммунитета	Клетки	Функция
Гуморальный	В-лимфоциты	Продукция иммуноглобулинов – антител, которые обеспечивают противовирусный иммунитет. Участие в воспалении.
Клеточный	Т-лимфоциты	Продукция цитотоксинов. Обеспечение противовирусного, противоопухолевого иммунитета, отторжение трансплантата. Участие в воспалении.
	ЕК-клетки	Разрушение инфицированных вирусами и внутриклеточными бактериями клеток, клеток опухолей, которые лишены нормальных антигенных маркеров.
Неспецифический	Макрофаги	Распознают антиген и представляют его лимфоидным клеткам. Фагоцитируют внеклеточные бактерии.
	Гранулоциты	Фагоцитируют бактерии. Противопаразитарный иммунитет.
	Тромбоциты Комплемент	Фагоцитоз бактерий и вирусов. Участие в воспалении, лизисе клеток и бактерий.

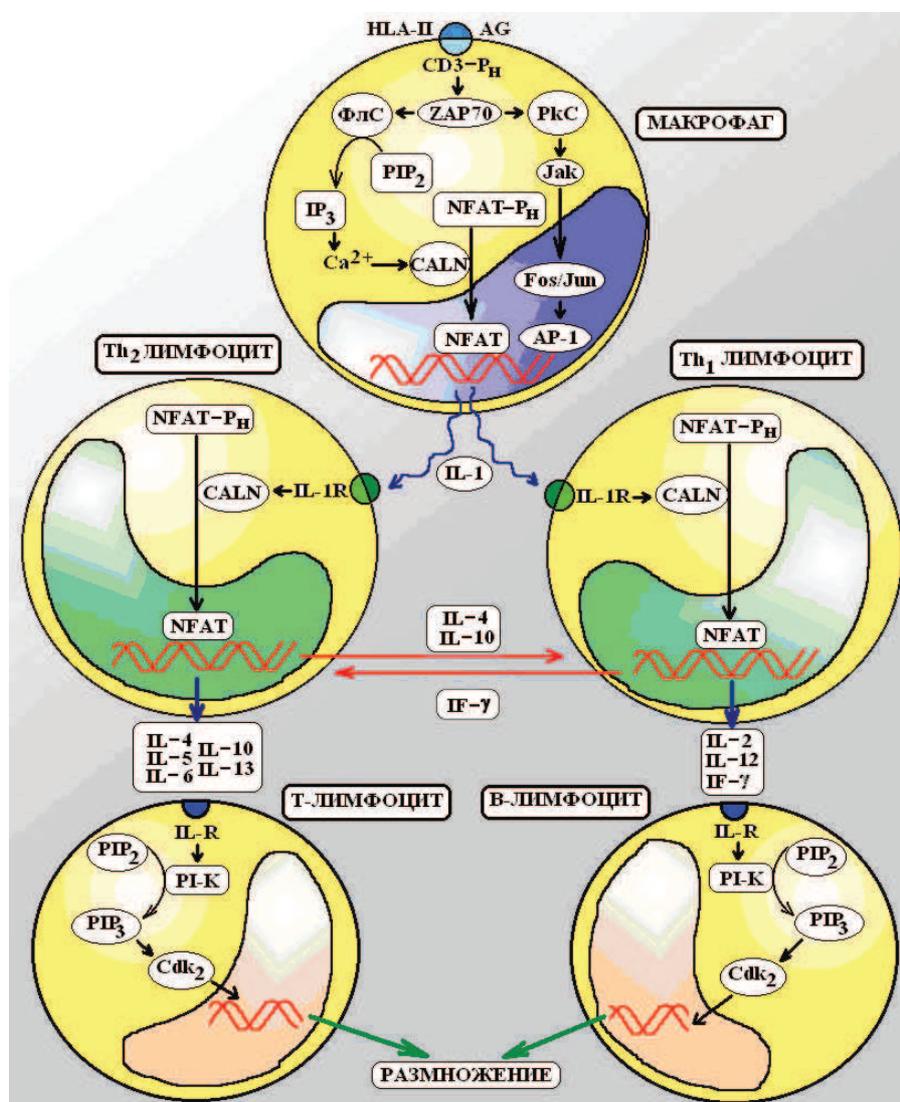


Рисунок 1 – Взаимодействие клеток в процессе иммунного ответа. AG – антиген, HLA-II – антигены гистосовместимости II класса, CD3-Ph – фосфорилированные CD3 антигены, ФЛС – фосфолипаза С, РкС – протеинкиназа С, PIP₂ – фосфатидилинозитол бифосфат, IP₃ – инозитол трифосфат, CALN – кальцинейрин, IL – интерлейкины, IF-γ – γ-интерферон.

редь, активирует особый белок кальнейрин. Под влиянием кальцинейрина в цитоплазме клетки происходит дефосфорилирование фактора транскрипции генов NFAT. В фосфорилированном состоянии NFAT находится в цитоплазме клетки и не может попасть в ее ядро, но как только происходит его дефосфорилирование, он легко транслоцируется в ядро клетки и активирует гены синтеза IL-1.

– Значительно позднее ZAP-70 активирует протеинкиназу C, которая стимулирует ферментативную активность янус-киназ клетки (jak-белки). Эти киназы фосфорилируют остатки серина и тирозина в fos- и jun-белках. Образуется комплекс fos/jun, который поступает в ядро клетки и активирует там фактор транскрипции AP-1. Этот фактор также принимает участие в активации генов синтеза IL-1.

Таким образом, конечным результатом этого этапа является синтез IL-1.

Интерлейкин-1 воспринимается рецепторами, которые расположены на поверхности Т-хелперных лимфоцитов (CD4+ лимфоцитов). Под влиянием интерлейкина-1 рецепторы на поверхности хелперов активируются. Эти рецепторы передают сигнал на кальцинейрин, который дефосфорилирует фактор транскрипции NFAT и запускает синтез цитокинов лимфоцитами-хелперами. Выделяют 2 класса Т-лимфоцитов хелперов [13, 14]:

– Th1 – эти лимфоциты в ответ на воздействие IL-1 начинают синтезировать γ -интерферон, IL-2 и IL-12, которые стимулируют размножение цитотоксических Т-лимфоцитов и запускают реакции клеточного иммунитета.

Th₂ – эти лимфоциты в ответ на IL-1 начинают синтезировать IL-4,5,6,10,13, которые усиливают пролиферацию В-лимфоцитов, нейтрофилов и запускают реакции гуморального и неспецифического иммунитета.

В эффекторных клетках (Т- и В-лимфоциты, нейтрофилы) под влиянием цитокинов, которые активируют специфические рецепторы на их поверхности, усиливается активность фомфатидилинозитол киназ (PI-киназ) – достаточно редкой группы ферментов, которая обеспечивает не гидролиз фосфатидилинозитол бифосфата (PIP₂), а его дополнительное фосфорилирование в фосфатидилинозитол трифосфат (PIP₃). PIP₃ активирует циклинзависимые киназы 2 типа (Cdk₂). Эти киназы посту-

пают в ядро эффекторных клеток и запускают их пролиферацию.

Отдельно следует остановиться на роли такой субпопуляции Т-лимфоцитов как CD8+-лимфоциты. Эти лимфоциты воспринимают своими рецепторами HLA-антигены I класса. Данным типом антигенов помечены в организме собственные клетки. Пока сигнал с антигенов поступает на Ts, реакция иммунной системы на собственные клетки организма не развивается. Если по каким-либо причинам антигенная структура белков HLA-I на клетке претерпит изменения (злокачественное перерождение клетки, изменение антигенов внутриклеточными вирусами), они перестают распознаваться супрессорами. В результате Т-лимфоциты CD8+ перестают сдерживать иммунную реакцию, начинают активно делиться, трансформируются в Т-лимфоциты киллеры и уничтожают клетки, которые ранее были «своими», а теперь утратили «статус неприкосновенности».

Таким образом, хелперы запускают иммунную реакцию на внедрение в организм чужих антигенов, а супрессоры – на утрату или повреждение своих антигенов.

Гипотеза TLR/NOD-зависимой регуляции иммунного ответа [15, 16]. В настоящее время в иммунологии происходит смена т.н. «парадигмы Th₁/Th₂-регуляции иммунного ответа» на парадигму «TLR/NOD-зависимой регуляции иммунного ответа» (рис. 2).

TLR (Toll подобные рецепторы) – семейство мембранных и цитозольных протеинов, которые распознают уникальные для микроорганизмов химические структуры и запускают развитие врожденных иммунных реакций направленных на уничтожение внедрившегося микроорганизма. Первым подобным рецептором был описанный у плодовой мушки *Drosophilla* Toll-рецептор, который определял развитие спинно-брюшной топологии тела и одновременно обеспечивал врожденный противогрибковый иммунитет к патогенным грибкам.

В настоящее время описано 13 типов TLR (табл. 2). Каждый рецептор состоит из 2 доменов: наружного, который содержит лейциновые и цистиновые последовательности, обеспечивающие распознавание и связь рецептора с антигеном, и внутреннего, который имеет высокую гомологию с доменом рецеп-

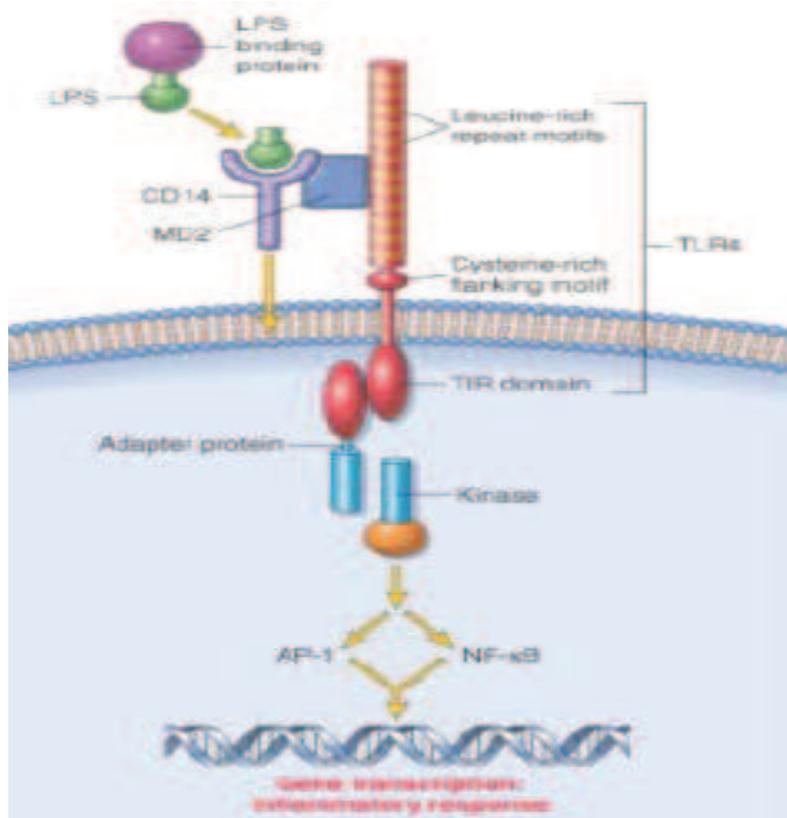


Рисунок 2 – Структурная организация Toll-рецепторного комплекса. LPS – липополисахарид бактерий, LPS binding protein – липополисахарид-связывающий белок, Leucine-rich repeat motifs – лейциновые мотивы, Cysteine-rich linking motif – цистеиновый шарнирный мотив, TLR4 – Toll подобный рецептор 4 типа, TIR domain – Toll/IL-1 рецепторный мотив, Adapter protein – адапторные протеины, Kinase – киназы. По Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th ed.

Таблица 2 – Некоторые представители семейства TLR и NOD-протеинов

Вид	Локализация	Лиганд	Микроорганизм
TLR1, TLR2, TLR6	Поверхностный	Липопротеин, пептидогликан	Грам-положительные бактерии Грибки Микобактерии
TLR4	Поверхностный	Липополисахарид	Грам-отрицательные бактерии
TLR3	Цитозольный	dsPНК*	Вирусы
TLR7, TLR8	Цитозольный	ssPНК	Вирусы
NOD1	Цитозольный	Пептидогликан	Грам-отрицательные бактерии
NOD2	Цитозольный	Мурамилдипептид	Грам-отрицательные бактерии

тора IL-1 (TIR-домен) и отвечает за передачу антигенного сигнала. Процесс распознавания и связывания антигена протекает при участии димерного TLR-комплекса и ко-рецептора (CD14, рецепторы холецистокинина и др.), после чего сигнал передается на адапторные белки – MyD88, MAL/TIRAP, TRIF, TRAM, которые посредством внутриклеточных киназ активируют транскрипционные факторы и запускают продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1, ИФβ).

NOD – нуклеотид-связывающие домены олигомеризации, представляют собой семейство цитозольных протеинов, выполняющих функции антигенного распознавания химических структур фагоцитированных микроорганизмов. Каждый протеин содержит центральный олигомеризационный домен, который обеспечивает его взаимодействие с геномом иммунной клетки, а также C-концевой лиганд-распознающий домен (LRD) и N-концевой домен для связи с эффектором (EBD). Активация

NOD-рецепторного белка приводит к образованию интерлекин-конвертирующего фермента (ICE), переводящего неактивный про-IL-1 в активный IL-1.

К группе иммуномодулирующих относятся лекарственные средства, которые обладают способностью стимулировать иммунные процессы, восстанавливать нарушенные функции иммунной системы, активировать иммунокомпетентные клетки (Т- и В-лимфоциты), а также дополнительные факторы иммунитета (макрофаги, систему комплемента и др.).

Основная область клинического применения иммуномодуляторов – вторичные иммунодефициты, проявляющиеся частыми рецидивирующими или резистентными к терапии инфекционно-воспалительными заболеваниями. В настоящее время четко сформулированы основные принципы применения иммуномодуляторов [18-21]:

1. Основное показание для применения иммуномодуляторов – лечение и профилактика синдрома вторичного иммунодефицита.

2. Необходимо четко определить у пациента клинические признаки иммунологической недостаточности.

3. В процессе лечения иммуномодуляторами необходим иммунологический мониторинг.

4. Иммуномодуляторы – средства 2-й линии в комбинированной фармакотерапии заболеваний.

5. Иммуномодуляторы необходимо использовать в строгом соответствии с утвержденными Министерством здравоохранения схемами и применять только зарегистрированные в официальном порядке лекарственные средства.

Основными критериями оценки эффективности курса иммуномодулирующей терапии являются:

– снижение частоты рецидивов инфекционных заболеваний у пациента;

– уменьшение потребности в базисной фармакотерапии;

– нормализация иммунного статуса;

– уменьшение сроков госпитализации и длительности обострения заболевания.

Существует достаточно много классификаций иммуномодуляторов, но, по всей видимости, наиболее полная из них основана на химическом строении и происхождении. Ниже приведена классификация иммуномодуляторов по происхождению, приведенная в Рос-

сийском Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств [22].

I. Препараты экзогенного происхождения

1. Бактериальные

2. Растительные

II. Препараты эндогенного происхождения

1. Иммунорегуляторные пептиды

Естественные

Химически синтезированные

2. Цитокины

Интерлейкины

Интерфероны (природные, рекомбинантные)

Индукторы интерферона (природные, синтетические)

Прочие препараты

III. Химически чистые и синтезированные препараты

1. Вещества, полученные с помощью направленного синтеза.

2. Аналоги иммуномодуляторов эндогенного происхождения.

С практической точки зрения удобна следующая классификация иммуномодулирующих средств (по Д.К. Новикову с изм. [3]):

I. Средства бактериального происхождения:

1. Лизаты бактерий: бронхо-мунал, имудон, рибомунил, ИРС-19;

2. Микробные макромолекулярные соединения: мурамилдипептид, пирогенал, продигозан, нуклеинат натрия.

II. Средства растительного происхождения: эхинацея пурпурная.

III. Цитокины и медиаторы:

1. Тимические гормоны: тактивин, тималин, тимоген;

2. Пептиды костного мозга: миелопид;

3. Индукторы интерферона: криданомод, тилорон, меглумин акридоацетат, арбидол, амизол;

4. Интерфероны: интерферон α , интерферон β ;

5. Интерлейкины: интерлейкин-1 β , интерлейкин-2;

6. Колонистимулирующие факторы: филграстим, молграмостим, сарграмостим;

7. Моноклональные антитела: инфликсимаб, адалимумаб, омализумаб.

IV. Синтетические иммуномодуляторы: левамизол, галавит, полиоксидоний, имунорикс.

В настоящее время иногда предлагают выделять особую группу иммуномодуляторов «точечного воздействия» – иммунокорректоры, которые обладают высокой иммунотропностью к определенному звену иммунной системы: субпопуляции клеток, обеспечивающих Т-клеточный или В-клеточный ответ, макрофагам. Тем не менее, с учетом сложности строения и многогранности функций иммунной системы данный аспект проблемы требует дальнейшего исследования.

Рассмотрим некоторые, наиболее часто применяемые в клинической практике иммуномодуляторы.

Лизаты бактерий («вакциноподобные» средства)

Имудон (Imudone). Представляет собой лиофилизированную смесь инактивированных бактерий (4 вида лактобактерий, 8 видов бактериальных патогенов орофарингеальной зоны и *Candida spp.*).

Механизм действия. При рассасывании таблеток бактериальные клетки вступают в контакт с макрофагами – антиген-представляющими клетками слизистой оболочки полости рта. При этом антигенные структуры бактерий распознаются димерами TLR4/TLR4, TLR1/

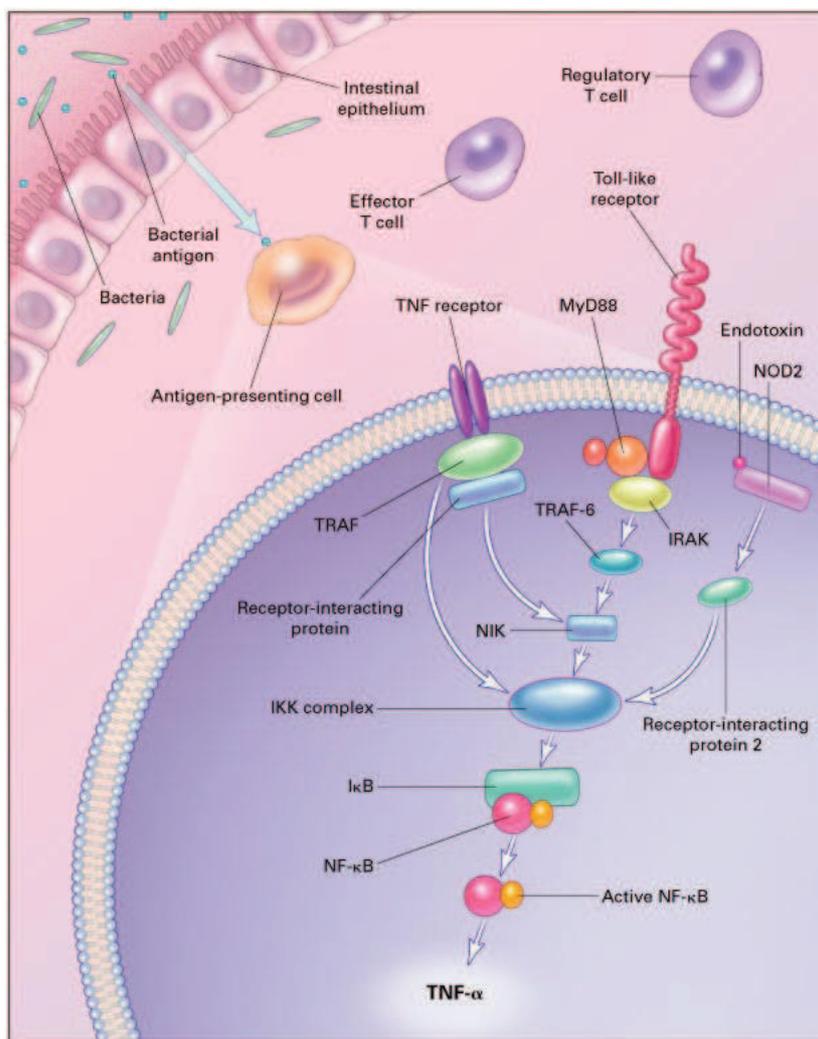


Рисунок 3 – Механизм развития иммунного ответа на бактериальные антигены вакцин в ЖКТ. Взаимодействие липопротеинов и пептидогликанов бактерий поверхностью антиген-представляющих клеток слизистых оболочек ЖКТ приводит к запуску Toll-опосредованной иммунной реакции. Пояснения в тексте. При взаимодействии мурамилдипептида с цитозольными NOD2 рецепторами происходит коstimуляция продукции IL-1.

TLR2 и TLR6/TLR2-рецепторов. Через TIR домен рецептора сигнал передается на адапторные белки:

– MyD88, MAL/TIRAP: под влиянием адапторного белка происходит аутофосфорилирование киназ транскрипционных факторов IRAK1, IRAK4 и переход их в активное состояние. Киназы обеспечивают переключение сигнала вначале на белки ассоциированные с рецепторами ростовых факторов TNF α (TAK1, TAB2) а затем собственно на транскрипционный фактор NF κ B. В цитоплазме клетки NF κ B находится в составе неактивного комплекса с ингибитором, под влиянием TAK1 и TAB2 происходит протеолиз ингибитора I κ B и высвободившийся NF κ B получает возможность перейти в ядро клетки и инициировать транскрипцию генов воспалительных цитокинов TNF α , IL-1 (рис. 3).

– IRF3: под влиянием данного адапторного белка при участии ИФ β происходит активация транскрипционного фактора STAT1, который транслоцируется в ядро, где поддерживает инициированную транскрипцию генов провоспалительных цитокинов.

Бронхо-мунал (Broncho-munal). Представляет собой лифилизированный лизат 8 наиболее частых респираторных патогенов. Механизм действия бронхо-мунала аналогичен механизму имудона. Сдвиги в иммунном статусе, которые возникают при его приеме, носят не только местный, но и системный характер и отражены в таблице 3.

В связи с отсутствием липополисахаридных эндотоксинов вероятность развития гиперергической реакции при его приеме невелика и он может назначаться детям в возрасте 0,5-3 лет, что невозможно для имудона.

Основная область применения бронхо-мунала – хронические респираторные заболевания на фоне вторичного иммунодефицита. Курс лечения продолжается 3 месяца путем ежемесячных 10-дневных циклов применения препарата по 1 капсуле в сутки. Как правило, созданный иммунитет сохраняется до 9 месяцев.

Рибомунил (Ribomunyl). Содержит стандартизированную до 70% РНК смесь рибосом 4 респираторных патогенов и протеогликаны мембран *Klebsiella pneumoniae*. Для рибомуни-ла характерен тот же механизм действия и из-

менения в иммунном статусе, что и для других препаратов этой группы. Рибосомы представляют собой медленнодействующую фракцию лекарства, которая обеспечивает специфический иммунный ответ («эффект вакцины») [23], а протеогликановая быстродействующая фракция обеспечивает при этом неспецифический иммунный ответ.

Высокая очистка антигенных фракций приводит к значительному возрастанию иммуностропной активности (\approx 8-10 раз по сравнению с бронхо-муналом).

Рибомунил применяют в дозе 750 мкг в виде 4-дневных курсов: в первый месяц еженедельно, затем на протяжении 2-5 месяцев 4-дневные курсы повторяют ежемесячно. После курса лечения иммунный ответ сохраняется до 6 месяцев.

ИРС-19 (IRS-19). Содержит лизат 19 бактерий, которые являются наиболее частой этиологической причиной респираторной патологии. Практически исключительно обеспечивает активацию неспецифического и IgA-опосредованного гуморального иммунитета. Вследствие низкой иммуногенности может применяться у детей в возрасте до 3 мес.

Интересной особенностью ИРС-19 является его способность переключать иммунный ответ с ИФ γ -опосредованного пути (T_{H1}) на IL-4 опосредованный путь (T_{H2}).

ИРС-19 применяется, в основном, при респираторной и ЛОР-патологии у лиц с вторичными иммунодефицитами. Препарат распыляют на слизистую оболочку носа по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день для профилактики обострения хронической инфекции и до 5 раз в день – при лечении обострившегося инфекционного процесса. Курс лечения продолжается 2 недели и создает иммунный ответ напряженностью до 4 месяцев.

Оценка доказательной базы. В настоящее время данная группа иммуномодуляторов активно ротируется в клинической практике. Тем не менее, их доказательная база представлена в основном разрозненными рандомизированными клиническими испытаниями с ограниченным числом включенных пациентов, использованием вторичных точек контроля эффективности. Поэтому в настоящее время уровень их доказательности соответствует категории IIВ [22].

Таблица 3 – Сравнительная характеристика лизатов бактерий

	Иммунотропные эффекты												Вид эффекта	Суточная доза антигена	Нежелательное действие	
	ИФ α	ИФ γ	IL-1	IL-4	IgAs	IgM	IgG	IgE	Лизоцим	МКА	Микробный состав					
Имудон	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	МЭ	300-400 мг	Тошнота, рвота, боли в животе, аллергические реакции
Бронхо-мунал	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	МЭ СЭ	3,5-7,0 мг	Тошнота, рвота, боли в животе, аллергические реакции, гипертермия
Рибо-мунил	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	МЭ СЭ	0,75 мг	Тошнота, рвота, боли в животе, аллергические реакции, гипертермия
ИРС-19	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	МЭ	0,15-0,72 мг	Тошнота, рвота, боли в животе, аллергические реакции, гипертермия Ринит, астма, тромбоцитопеническая пурпура, узловая эритема

Примечание: МКА – молекулы клеточной адгезии; МЭ – местный иммунотропный эффект, СЭ – системный иммунотропный эффект.

Микробные макромолекулярные соединения

Мурамилдипептид (Muramyl dipeptide, Licopid). Является синтетическим аналогом минимального антигенного компонента липополисахарида бактериальной стенки. Полагают, что основной иммуностимулирующий эффект штамма VCG противотуберкулезной вакцины связан именно с мурамилдипептидом.

Мурамилдипептид поглощается антигенпредставляющими клетками кишечника – макрофагами пейеровых бляшек и подвергается антигенной обработке. При этом в цитоплазме макрофагов он активирует NOD2-рецепторы, которые управляют активностью интерлейкин-конвертирующего фермента (ICE). Под влиянием ICE происходит конверсия неактивной формы про-IL-1 в активную молекулу IL-1. Таким образом, мурамилдипептид является своеобразным ко-стимулятором иммунного ответа на прочие антигены, резко усиливая продукцию и секрецию IL-1 – основного хелперного сигнала [6, 24].

После приема внутрь биодоступность составляет около 87%, практически не взаимодействует с белками крови после всасывания. Максимальная концентрация в плазме крови создается через 1,5 ч. Период полуэлиминации мурамилдипептида составляет около 4,5 ч, выводится он почками в неизменном виде.

Фармакологические эффекты мурамилдипептида.

1. Иммуностимулирующий противоинфекционный. Под влиянием мурамилдипептида происходит усиление продукции IL-1, TNF α и, вторично, таких цитокинов как IL-6,12, ИФ γ . Мурамилдипептид стимулирует гуморальный и клеточный иммунный ответ, активность NK-клеток. Это способствует реализации антибактериального, противогрибкового, противовирусного (в отношении герпесвирусов и гепаднавирусов) иммунного ответа.

2. Противоопухолевый. Мурамилдипептид приводит к повышению экспрессии на поверхности клеток антигенов группы HLA-DR, обеспечивает реализацию стимулированной цитотоксичности в отношении опухолевых клеток и активности NK-клеток.

3. Противовоспалительный эффект. Реализуется при использовании относительно

высоких доз мурамилдипептида: при этом развивается т.н. феномен «shedding» или «сбрасывания» когда происходит разрушение рецепторов к IL-1 и TNF α на поверхности клеток и подавляется воспалительный ответ.

4. Репаративный.

Мурамилдипептид применяют при:

– лечении хронических инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей, мягких тканей;

– комплексной терапии различных форм туберкулеза (способствует ускорению абацилирования у пациентов, ускоряет разрешение инфильтративных процессов и обратное развитие полостей распада в легких);

– лечении герпетической инфекции, инфекции вызванной вирусом папилломы человека (препарат способствует ускорению достижения ремиссии и снижает риск рецидива инфекции);

– острых и хронических формах гепатитов В и С (преимущественно в детской практике);

– трофических язв;

– лечении кожных форм псориаза.

Таблетки мурамилдипептида по 1 мг принимают сублингвально, а таблетки по 10 мг – внутрь. В случае респираторных инфекций предпочтительно использовать сублингвальное применение препарата. Обычно мурамилдипептид назначают по 1-2 таблетки 1 раз в сутки курсом по 10 дней (при псориазе, гепатите курс до 20 дней). При туберкулезе проводят 3 курса применения мурамилдипептида с интервалом в 2 недели.

Нежелательные эффекты при использовании мурамилдипептида редки. В относительно небольшом количестве случаев возможно развитие гиперпиретических реакций.

Оценка доказательной базы. Доказательная база мурамилдипептида представлена в основном разрозненными рандомизированными клиническими испытаниями с ограниченным числом включенных пациентов, использованием первичных точек контроля эффективности. В настоящее время уровень их доказательности соответствует категории IIВ [22].

Продигиозан (Prodigiosanum). Представляет собой высокополимерный липополисахаридный комплекс клеточной стенки *Bac. prodigiosum*.

При введении продигиозан быстро захватывается тканевыми макрофагами (TLR4-рецепторами) и посредством активации факторов транскрипции (рис. 3) запускает иммунный ответ с образованием больших количеств пирогенов TNF α и IL-1. Продигиозан вызывает активацию фагоцитарной функции макрофагов, стимулирует продукцию интерферонов α и γ , а также реакции Т-клеточного звена иммунитета.

Обычно через 2-3 ч после инъекции у пациента возникала гипертермия (до 38°C), развивался общетоксический синдром (боли в суставах, головная боль, недомогание), лейкопения. Данное состояние сохранялось в течение 3-4 ч. При хронических вялотекущих инфекционных процессах при этом часто наблюдается обострение заболевания.

Продигиозан рекомендовали при лечении хронических вялотекущих инфекционно-воспалительных заболеваний (пиелонефриты, туберкулез, дизентерии), длительно незаживающих ран. Пирогенал применяли внутримышечно в дозе 25-30 мкг 1-2 раза в неделю (курс 3-6 инъекций). За 3 дня до начала терапии пирогеналом следовало провести биологическую пробу с введением 10-15 мкг пирогенала.

Оценка доказательной базы. В настоящее время продигиозан практически не применяется, не имеет четко сформулированных показаний к применению, а его эффективность была исследована только в отдельных описательных или нерандомизированных исследованиях. Преимущества терапии продигиозаном неясны, уровень доказательности его применения отвечает градации IVC [22].

Пирогенал (Pyrogenalum). Представляет собой липополисахарид клеточной стенки *P. aeruginosa*. Активность пирогенала определяется минимальными пирогенными дозами (МПД): 1 мкг сухого вещества пирогенала соответствует 10 МПД. По своему действию и фармакологическим эффектам близок к пирогеналу, но отличается более высокой пирогенной активностью [25].

Ранее пирогенал широко применялся при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях нервной системы, простатитах, эпидидимитах, воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин. Предполагали, что помимо иммуномодулирующего действия пирогенал повышал проницаемость

гистогематических барьеров данных органов и улучшал поступление антибиотиков в ткани.

Режим дозирования. Дозы пирогенала подбирают путем медленного титрования, начиная с 25-50 МПД внутримышечно 1 раз в день. Инъекции повторяют 2-3 раза в неделю, еженедельно увеличивая дозу на 25 МПД. Эффективной считали дозу при которой развивалась гипертермия до 37,5-38°C. Максимальная разовая доза – 1000 МПД. Курс лечения составляет 10-30 инъекций. Перерыв между курсами обычно составляет 2-3 месяца.

При использовании пирогенала достаточно часто развиваются нежелательные злокачественные пирогенные реакции, которые сохраняются до 6-8 ч после введения. Пирогенные реакции сопровождаются тошнотой, рвотой, болями в позвоночнике.

Оценка доказательной базы. Иммуномодулирующее действие пирогенала изучено недостаточно, его клиническое применение в настоящее время ограничено. Преимущества терапии пирогеналом неясны, уровень доказательности его применения отвечает градации IVC. За рубежом применение иммуномодулирующих средств на основе макромолекулярного комплекса липополисахарида полностью прекращено ввиду их потенциальной небезопасности: высокого риска развития ДВС синдрома, сепсисо-подобных реакций, тяжелых нарушений функции печени, липидтранспортной системы крови [25, 26].

Нуклеинат натрия (Natrii nucleinas, Derinat). Нуклеинат натрия представляет собой натриевые соли ДНК и РНК, которые получены при гидролизе клеток дрожжей. Деринат – очищенная натриевая соль ДНК дрожжевых клеток.

Механизм действия окончательно не установлен. При приеме внутрь и нанесении на кожу и слизистые, очевидно, подвергается частичному гидролизу до олигонуклеотидов, которые захватываются макрофагами иммунной системы кишечника (Пейеровых бляшек), кожи (клетки Лангерганса) и индуцируют развитие системного иммунного ответа (рис. 4).

Фармакологические эффекты:

– Повышает фагоцитарную активность макрофагов,

– Стимулирует секрецию иммунными клетками ростовых факторов: IL-1,4 и TNF α , что обеспечивает лимфопоз в региональных

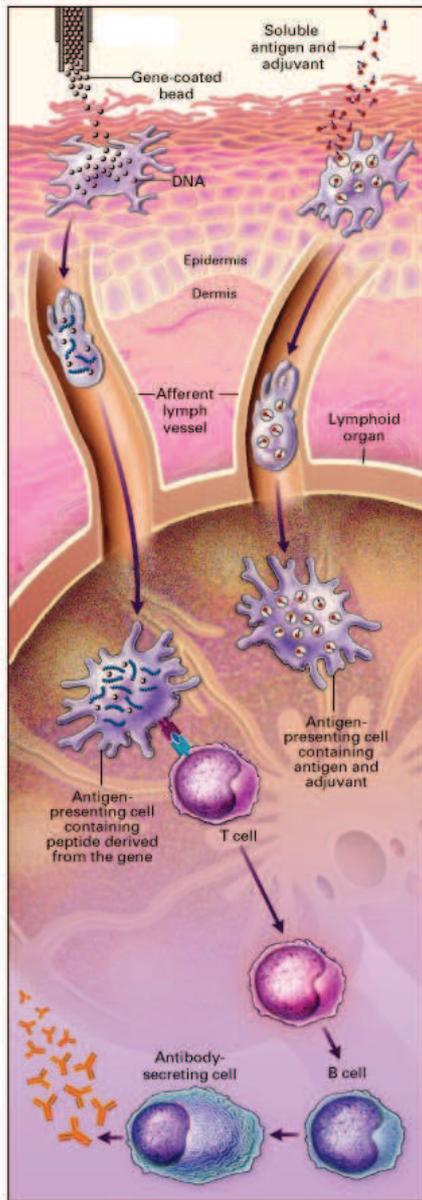


Рисунок 4 – Возможный механизм развития системного иммунного ответа при местной аппликации нуклеиновых кислот. Нуклеиновая кислота самостоятельно или в присутствии адьюванта захватывается макрофагами кожи и слизистых и поступает в региональные лимфоузлы, где после контакта с Т-хелперными лимфоцитами запускает каскад гуморальной системы иммунитета.

лимфатических узлах в зоне аппликации нуклеината натрия.

– Нуклеинат натрия применяют в качестве неспецифического стимулятора лейкопоза при умеренной лейкопении, агранулоцитозе в дозе 100-200 мг внутрь 4 раза в сутки на протяжении 10 дней.

– В качестве иммуномодулятора при хронических инфекционных процессах и вторичных иммунодефицитах нуклеинат натрия применяют по 1,0-2,0 г в сутки в 3-4 приема на протяжении 2-12 недель.

– Наружно деринат применяют в виде закапываний в носовые ходы, глаза, введений на тампонах в прямую кишку и влагалище, повязок на трофические язвы 2-6 раз в сутки. Курс лечения продолжается 7-14 дней.

– Инъекционное введение дерината применяют при инфекциях органов малого таза, нарушениях лейкопоза. Препарат вводят по 1 мл с интервалом 24-72 ч в виде курса из 3-10 инъекций.

Оценка доказательной базы. В настоящее время деринат весьма агрессивно продвигается на фармацевтический рынок стран СНГ. В то же время его доказательная база ограничена разрозненными нерандомизированными испытаниями, часто выполненными с огрехами в методологии исследования и наличием конфликта интересов. Уровень его доказательности соответствует ШВ [22].

Обоснованными можно считать его показания, связанные с лечением хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний на фоне вторичного иммунодефицита (ожоговые раны, хронические бронхиты, простатиты, проктиты и прочее). Его применение при ИБС, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, облитерирующих заболеваниях сосудов нижних конечностей следует считать в настоящее время недостаточно обоснованными.

Средства растительного происхождения

Эхинацея пурпурная (Echinacin liquidum, Echinac, Extr. Echinaceae, Tinc. Echinaceae, Immunal) в качестве референтного препарата в данной группе выступает эхинацин – смесь 80 мл свежего сока *Echinacea purpurea*, полученного прессованием и 22 об% этилового спирта на каждые 100 г препарата.

В состав сока эхинацеи входят:

– производные кофеиновой кислоты – эхинакозид, цикориевая, кофеатная, каффаровая, хлорогеновая кислоты;

– полисахариды: инулин, фруктаны, фу-

когалактоксилоглюкан, гетероксиан, арабинорамногалактон;

– липофильные компоненты: полиины эфирных масел – эхиналон, 1-пентадецен; алкиламиды ненасыщенных кислот – эхинацин, изобутиламиды тетраеновой и додекатетраеновой кислот.

Наиболее вероятными действующими началами эхинацеи являются цикориевая кислота, алкиламиды ненасыщенных кислот и полисахариды. Однако, поскольку нет точных данных о конкретном действующем начале, препараты эхинацеи в настоящее время не подвергаются биологической стандартизации.

Механизм действия и фармакологические эффекты:

1. Иммуномодулирующая активность. В настоящее время имеются весьма противоречивые данные относительно иммуномодулирующей активности эхинацеи. В настоящее время мета-анализ 26 клинических испытаний эхинацеи, проведенных в 1990-1997 гг., позволил четко показать, что иммуномодулирующий эффект эхинацеи в условиях целого организма заключается исключительно в повышении неспецифической активности противинфекционного иммунитета. Экстракт эхинацеи способствует миграции фагоцитов в очаг поражения, стимулирует фагоцитоз, продукцию активных форм кислорода, которые разрушают антиген. Основным веществом, с которым связана эта форма активности является липидная фракция препарата (эхинацин, эхинолон) и цикориевая кислота.

В опытах *in vitro*, на культурах клеток было установлено, что полисахаридные фракции эхинацеи (кислый арабиногалактон, разветвленные гетерогликаны с Мг до 5.000 Да) несомненно повышают активность моноцитов – усиливают продукцию IL-1,6,10, ФНО α и INF β . Однако в экспериментах на добровольцах этого обнаружено не было. Полагают, что причины данного феномена заключаются в следующем:

– Полисахариды содержатся в больших количествах в корневищах и корнях эхинацеи. Надземная часть растения (из которой получают сок) бедна ими.

– Если препарат эхинацеи содержит более 50 об% этанола, полисахариды подвергаются преципитации и лишаются фармакологической активности (т.е. наиболее богаты

полисахаридами сухие препараты эхинацеи, полученные из корней растения).

– При пероральном введении 99% полисахаридов разрушается микрофлорой кишечника и их биодоступность составляет менее 1%. Чтобы обеспечить поступление фармакологически значимого количества полисахаридов в организм человека, требуется ежедневное введение порядка 600 мл свежего сока корней эхинацеи(!).

2. Противовоспалительное действие. Полагают, что это связано с наличием алкиламидов ненасыщенных кислот (эхинациена, изобутиламидов докозатетраеновой кислоты), которые угнетают активность циклооксигеназы и 5-липоксигеназы, в результате чего снижается синтез медиаторов воспаления (простагландинов и лейкотриенов).

Кроме того, было показано, что производные кофейной кислоты – цикориевая, каффаровая и хлорогеновая кислоты способны блокировать активность гиалуронидазы и уменьшать тем самым сосудистую проницаемость в очаге воспаления.

По некоторым данным по противовоспалительной активности 0,04 мл экстракта эхинацеи эквивалентны 1 мг кортизона.

Как следует из представленных данных, ни один из фармакологических эффектов эхинацеи не связан с наличием эхинакозида. В настоящее время четко установлено, что эхинакозид не отвечает за иммуномодулирующее или противовоспалительное действие. Он обладает лишь крайне слабой бактериостатической активностью в отношении *E. coli* и *S. aureus*. Его эффект в количестве 6 мг сопоставим с эффектом 1 ЕД пенициллина. Следовательно, для получения клинически значимого антибактериального действия человек должен потреблять в сутки более 0,5 кг эхинакозида.

К сожалению, ряд производителей в рекламных целях указывают, что их препараты эхинацеи стандартизированы по содержанию эхинакозида. Как следует из всего вышесказанного, данный метод стандартизации ничего не говорит о реальном содержании действующих веществ в препарате.

Показания к применению:

1. Лечение простудных заболеваний в составе комплексной терапии. По данным ряда авторов, применение эхинацеи на 25-30% осла-

бляет выраженность и длительность симптомов заболевания.

2. Профилактика рецидивов хронических бронхолегочных заболеваний (хронический бронхит), хронического тонзиллита, пиелонефрита.

Поскольку данные об иммуномодулирующем действии эхинацеи неоднозначны, не рекомендуется назначать ее лицам с ВИЧ-инфекцией, аутоиммунными заболеваниями (ревматоидным артритом), туберкулезом, пациентам с трансплантированными органами.

Применяют по 6-9 мл/сут разделенных на 3-5 приемов. При простуде рекомендуется прием в первый день 40 кап (2 мл), затем по 20 капель каждые 1-2 часа до общей дозы в 9 мл. Затем применяют по 2 мл 3 раза в день. Курс терапии эхинацеей не должен превышать 8 недель. В настоящее время показано, что ее прием в течение более длительного срока приводит к постепенному развитию толерантности к лекарству.

Оценка доказательной базы. Растительные лекарственные средства весьма популярны у населения, однако доказательная база эхинацеи ограничена разрозненными нерандомизированными испытаниями, часто выполненными с огрехами в методологии исследования и наличием конфликта интересов. Уровень доказательности соответствует ШВ [22].

Синтетические иммуномодуляторы

Пидотимод (торговое название – *Имунорикс*) относится к группе химически чистых синтезированных препаратов и представляет собой препарат пептидной природы, опыт применения которого в странах Западной Европы превышает 15 лет.

Одной из точек приложения действия пидотимода является усиление экспрессии гена интерлейкина-2, что, по-видимому, и приводит к повышению количества Т- и В-лимфоцитов и их функциональной активности [27]. Кроме того, в эксперименте показано, что при приеме внутрь препарат повышает функциональную активность гранулоцитов и нейтрофилов [28]. In vitro показано, что Пидотимод снижает экспрессию CD30-антигена на лимфоцитах (суперсемейство рецепторов для провоспалительного цитокина - фактора некроза опухолей) [29, 30]. Следствием это-

го эффекта при приеме препарата является уменьшение выраженности воспалительной реакции, что может быть полезно у больных респираторными аллергозами. Обнаружено увеличение продукции эндогенного интерферона и снижение уровня ИЛ-4, с чем связывают повышение активности натуральных киллеров, обеспечивающих защиту организма от зараженных вирусом и мутировавших клеток.

Исследования фармакокинетики на добровольцах показали высокий уровень всасывания при пероральном введении, биодоступность составляет 45%. При приеме препарата per os максимальная концентрация достигается через 1,5 часа, период полувыведения – 4 часа. 95% препарата выводится с мочой.

Показанием к применению является иммунокоррекция бактериальных, грибковых и вирусных инфекций верхних и нижних дыхательных и мочевыводящих путей, в составе комплексной терапии. Целый ряд хорошо спланированных клинических исследований посвящен изучению клинической активности пидотимода при острых и хронических инфекциях респираторного тракта у детей и взрослых [31-37]. Прием иммуномодулятора у детей в дозе 400 мг один раз в день, а у взрослых 800 мг один раз в день в течение 2-х месяцев приводил (по сравнению с приемом плацебо) к снижению частоты эпизодов респираторной вирусной инфекции на 30-50%, как в период лечения, так и после него (эффект последствия). Значимо снижались продолжительность лихорадочного периода, потребность в жаропонижающих препаратах. На основании полученных результатов сделаны выводы о высокой пользе применения Пидотимода для профилактики обострений и рецидивов вирусной респираторной инфекции у взрослых и детей.

В рамках двойного слепого, плацебо-контролируемого рандомизированного, многоцентрового исследования, была изучена иммуномодулирующая эффективность имунорикса у детей с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей. Разрешение острых проявлений болезни происходило быстрее, чем при приеме плацебо, статистически значимо снизилась потребность в антибиотикотерапии, в более короткие сроки исчезли основные клинические симптомы (лихорадка, дизурические расстройства, гематурия, лейкоцитурия, бактериурия). У пациентов, получавших Пи-

дотимод, наблюдалась заметная тенденция к нормализации показателей иммунного статуса, в частности хемотаксиса и фагоцитарного индекса. После купирования обострения болезни у больных отмечено выраженное снижение частоты рецидивов [33].

Имунорикс оказался полезен для профилактики рецидивирующих инфекций у детей, страдающих респираторными аллергиями [30, 38].

Режим дозирования. Взрослым назначают по 800 мг Пидотимода (2 флакона) дважды в сутки вне приема пищи в течение 15 дней. Дозы и длительность приема препарата могут быть изменены в зависимости от степени тяжести и выраженности симптомов заболевания. Длительность курса не более 90 дней. Детям старше 3 лет назначают по 400 мг Пидотимода (1 флакон) дважды в сутки вне приема пищи в течение 15 дней, но длительность курса также не более 90 дней. Суточная доза на прием не должна превышать 800 мг внутрь для детей старше 3-х лет и, соответственно, 1600 мг внутрь для взрослых.

Оценка доказательной базы. Имунорикс (Пидотимод) располагает определенной доказательной базой. Известен ряд хорошо спланированных клинических исследований, проведенных в Европе, подтвердивших его безопасность, клиническую эффективность как при профилактическом применении (монотерапия), так и в качестве лечебного средства при комплексной терапии. Имунорикс является одним из немногих иммуностимулирующих препаратов, рекомендованных для профилактики респираторной инфекции у детей с некоторыми видами первичных иммунодефицитов [1]. Уровень доказательности соответствует IB [22].

Полиоксидоний, МНН азоксимера бромид. Полиоксидоний - это физиологически активное соединение с молекулярной массой 100 кДа. По своей химической структуре он является сополимером N-окиси 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазиния бромида с молекулярной массой 80 кДа

Полиоксидоний обладает иммуномодулирующим действием, увеличивает резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций. Основой механизма иммуномодулирующего действия полиоксидония является прямое воздействие на

фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимуляция антителообразования [39].

Показания к применению. У взрослых в комплексной терапии: хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний, не поддающихся стандартной терапии, в стадии обострения, и в стадии ремиссии; острых и хронических вирусных и бактериальных инфекций (в т.ч. урогенитальных инфекционно-воспалительных заболеваний); острых и хронических аллергических заболеваний (в том числе поллиноза, бронхиальной астмы, атопического дерматита), осложненных хронической рецидивирующей бактериальной и вирусной инфекцией; в онкологии в процессе и после химио-и лучевой терапии для снижения иммуносупрессивного, нефро- и гепатотоксического действия лекарственных средств; для активации регенераторных процессов (переломы, ожоги, трофические язвы); ревматоидного артрита, длительно леченного иммунодепрессантами; при осложненном ОРЗ течении ревматоидного артрита; для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений; для профилактики гриппа и ОРЗ.

Показания к применению лекарственного средства весьма широки, что, с точки зрения клинициста, означает либо его неэффективность, либо недостаточную доказательную базу. Тем не менее, препарат имеет свою терапевтическую нишу и эффективен, в первую очередь у пациентов инфекционно-воспалительными заболеваниями и часто рецидивирующими вирусными инфекциями [39, 40, 41].

Способ применения и дозы: внутривенно, внутримышечно, ректально, интравагинально. Способ применения и доза выбираются врачом в зависимости от массы тела, диагноза, остроты и тяжести процесса, возраста больного.

Внутримышечно препарат назначают в дозе 6-12 мг через день, на курс 10-14 инъекций. Ректально: 1 раз в сутки на ночь, после опорожнения кишечника, по 1 суппозиторию 6 мг или 12 мг. Схема введения: первые 3 дня ежедневно, а затем с интервалом 48 часов. Курс лечения - 10 суппозиторияев.

Оценка доказательной базы. Доказательная база ограничена отдельными рандомизированными испытаниями, к сожалению, часто выполненными с методологическими

погрешностями и наличием конфликта интересов. Уровень доказательности соответствует IB [22].

Заключение

По сравнению с рядом серьезных монографий [42] в настоящей статье рассмотрена лишь небольшая часть современных иммуномодулирующих средств, наиболее широко используемых в клинической практике. Однако даже такой небольшой обзор позволяет сформулировать некоторые проблемы, касающиеся иммуномодулирующей терапии.

Назначение иммуномодуляторов должно проводиться только при наличии клинических проявлений иммунной недостаточности. Изолированные изменения в иммунном статусе, без клинических данных, не является показанием к их назначению.

Доказательная база клинической эффективности применения иммуномодуляторов недостаточна и в настоящее время имеет уровни В и С (то есть единичные рандомизированные клинические испытания и мнение экспертов).

Иммуномодуляторы применяют в составе комплексного лечения, в сочетании с лекарственными средствами, воздействующими на этиологический фактор.

Литература

1. Cantani, A. Pediatric Allergy, Asthma and Immunology / Arnaldo Cantani. – Berling : Springer, 2008. – 1619 p.
2. Masihi, K. N. Immunomodulatory agents for prophylaxis and therapy of infections / K. N. Masihi // Antimicrobial Agent. – 2000 Apr. – Vol. 14, N 3. – P. 181-191.
3. Новиков, Д. К. Клиническая иммунология : учеб. пособие для студ. учреждений, обеспечивающих получение высш. мед. образования / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. – Витебск : ВГМУ, 2006. – 392 с.
4. Основы клинической иммунологии / Э. Чепель [и др.]. – М. : Гэотар-Медиа, 2008. – 416 с.
5. Spickett, G. Oxford handbook of clinical immunology and allergy / Gavin Spickett. – Oxford : University Press, 2006. – 627 p.
6. Доценко, Э. А. Место иммуномодулирующего препарата «Имунорикс» (пидотимод) в когорте иммуностимулирующих препаратов / Э. А. Доценко // Медицинская панорама. - 2009. - № 2. - С. 69-71.
7. von Andrian, U. H. T-cell function and migration. Two sides of the same coin / U. H. von Andrian, C. R. Mackay // N Engl J Med. – 2000 Oct. – Vol. 343, N 14. – P. 1020-1034.
8. Clark, E. A. How B and T cells talk to each other / E. A. Clark, J. A. Ledbetter // Nature. – 1994 Feb. – Vol. 367, N 6462. – P. 425-428.
9. Elson, C. O. Genes, microbes, and T cells – new therapeutic targets in Crohn's disease / C. O. Elson // N Engl J Med. – 2002 Feb. – Vol. 346, N 8. – P. 614-616.
10. Hennecke, J. T cell receptor-MHC interactions up close / J. Hennecke, D. C. Wiley // Cell. – 2001 Jan. – Vol. 104, N 1. – P. 1-4.
11. Lenschow, D. J. CD28/B7 system of T cell costimulation / D. J. Lenschow, T. L. Walunas, J. A. Bluestone // Annu Rev Immunol. – 1996. – Vol. 14. – P. 233-258.
12. Mellman, I. Dendritic cells: specialized and regulated antigen processing machines / I. Mellman, R. M. Steinman // Cell. – 2001 Aug. – Vol. 106, N 3. – P. 255-258.
13. Abbas, A. K. Functional diversity of helper T lymphocytes / A. K. Abbas, K. M. Murphy, A. Sher // Nature. – 1996 Oct. – Vol. 383, N 6603. – P. 787-793.
14. Weiss, A. Structure and function of the T cell antigen receptor / A. Weiss // J Clin Invest. – 1990 Oct. – Vol. 86, N 4. – P. 1015-1022.
15. Immunobiology of dendritic cells / J. Banchereau [et al.] // Annu Rev Immunol. – 2000. – Vol. 18. – P. 767-811.
16. Janeway, Jr. C. A. Innate immune recognition / Jr. C. A. Janeway, R. Medzhitov // Annu Rev Immunol. – 2002. – Vol. 20. – P. 197-216.
17. Takeda, K. Toll-like receptors / K. Takeda, T. Kaisho, S. Akira // Annu Rev Immunol. – 2003. – Vol. 21. – P. 335-376.
18. Drug Facts and Comparisons 2006. – 60th ed. – Wolters Kluwer Health, 2006. – 2836 p.
19. Hardman, J. G. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics / J. G. Hardman, L. E. Limbird, A. G. Gilman. – 10th ed. – New York : McGraw-Hill, 2001. – 2045 p.
20. Brody, T. M. Human Pharmacology: molecular to clinical / T. M. Brody, J. Larner, K. P. Minneman. – 3rd ed. – St. Louis : Mosby, 1998. – 1001 p.
21. Mycek, M. J. Lippincott's Illustrated Reviews: pharmacology / M. J. Mycek, R. A. Harvey, P. C. Champe. – 2nd ed. – Philadelphia : Williams & Wilkins, 2000. – 528 p.
22. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств : (формулярная система) / под ред. А. Г. Чучалина, Ю. Б. Белоусова, В. В. Ясенцева. – Вып. XII. – М., 2011. – 938 с.

23. Mackay, I. Vaccines and vaccination / I. Mackay, F. S. Rosen // *N Engl J Med.* – 2001 Oct. – Vol. 345, N 14. – P. 1042-1053.
24. Андропова, Т. М. Ликопид (ГМПД) – современный отечественный высокоэффективный иммуномодулятор / Т. М. Андропова, Б. В. Пинегин, И. Г. Козлов. – 4-е изд., доп. и перераб. – М., 2008. – 24 с.
25. Короткевич, Т. В. Особенности изменения содержания холестерина в липопротеинах крови и в печени у крыс при повреждении печени различного генеза / Т. В. Короткевич, Ф. И. Висмонт // *Медицинский журнал.* – 2005. – № 3. – С. 75-77.
26. Shock and multiply organ dysfunction after self-administration of Salmonella endotoxin / A. M. Taveira da Silva [et al.] // *N Engl J Med.* – 1993 May. – Vol. 328, N 20. – P. 1457-1460.
27. Coppi, G. Protective effects of pidotimod against bacterial infections in mice / G. Coppi, A. Falcone, S. Manzardo // *Arzneimittelforschung.* – 1995. – Vol. 44, N 12A. – P. 1417-1421.
28. Katzung, B. G. *Basic & Clinical Pharmacology* / B. G. Katzung. – 8th ed. – New York : McGraw-Hill, 2000. – 1228 p.
29. Dinarello, C. Proinflammatory cytokines / C. Dinarello // *Chest.* – 2000. – Vol. 118, N 2. – P. 503-508.
30. Immune modulator pidotimod decreases the in vitro expression of CD30 in peripheral blood mononuclear cells of atopic asthmatic and normal children / D. Gourgiotis [et al.] // *J. Asthma.* – 2004. – Vol. 41, N 3. – P. 285-287.
31. Immunoactivation by Pidotimod in children with recurrent respiratory infections / G. R. Burgio [et al.] // *Arzneimittelforschung.* – 1994. – Vol. 44, N 12. – P. 1525-1529.
32. Efficacy and safety of pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in children / G. Caramia [et al.] // *Arzneimittelforschung.* – 1994. – Vol. 44, N 12. – P. 1480-1484.
33. Efficacy and safety of pidotimod in the treatment of recurrent urinary infections in children / G. Garamia [et al.] // *Arzneimittelforschung.* – 1994 Dec. – Vol. 44, N 12a. – P. 1480-1484.
34. Pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in paediatric patients / P. Careddu [et al.] // *Arzneimittelforschung.* – 1994. – Vol. 44, N 12. – P. 1485-1489.
35. Modulating effects of the synthetic thymic dipeptide pidotimod on the immune system in the aging rat / A. Chiarenza [et al.] // *Pharmacol. Toxicol.* – 1994. – Vol. 74, N 4-5. – P. 262-266.
36. Di Filippo, C. Pidotimod in treatment of recurrent pharyngotonsillitis / C. Di Filippo, C. Varacalli, F. Sardo // *Acta Med. Drug Review.* – 1995. – Vol. 34, N 7. – P. 324-328.
37. Passali, D. Pidotimod in the management of recurrent pharyngotonsillar infections in childhood / D. Passali, C. Calearo, S. Conticello // *Arzneimittelforschung.* – 1994. – Vol. 44, N 12. – P. 1511-1516.
38. The effect of pidotimod on asthma in children / J.-Y. Zheng [et al.] // *Respirology.* – 2005. – 10 Suppl. – P. A119.
39. Пинегин, Б. В. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения / Б. В. Пинегин, А. В. Некрасов, Р. М. Хаитов // *Цитокины и воспаление.* – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 41-47.
40. Минеев, В. Н. Иммунокоррекция полиоксидонием в профилактике гриппа и ОРВИ / В. Н. Минеев // *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* – 2006. – № 1. – С. 91-93.
41. Влияние полиоксидония на уровень антителообразования к возбудителям флегмон челюстно-лицевой области и эффективность санации гнойных очагов у пациентов с разными типами реактивности / М. Н. Порфиридиас [и др.] // *Стоматолог.* – 2008. – № 11. – С. 50-57.
42. Новиков, Д. К. Клиническая иммунопатология : рук. / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. – Москва : Медицинская литература, 2009. – 448 с.

Поступила 03.06.2014 г.

Принята в печать 05.08.2014 г.

Сведения об авторах:

Доценко Э.А. – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»;

Рождественский Д.А. – к.м.н., заведующий Республиканской клинико-фармакологической лабораторией УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»;

Юпатов Г.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210026, г. Витебск, ул. Суворова, 38-57. E-mail: yupatovgi@gmail.com – Юпатов Геннадий Иванович.



Этот проект частично финансируется Европейским Союзом
This project is part-financed by the European Union

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ В ВИТЕБСКОЙ ОБЛАСТИ (1999-2013 гг.)

ЗАСЬКО С.Р.*, ЛУД Н.Г.**, ПРОКОШИН А.В.*, ШЛЯХТУНОВ Е.А.**

*УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер», Республика Беларусь

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

Резюме.

Настоящая статья подготовлена на основе изучения клинико-эпидемиологических показателей заболеваемости меланомой кожи Витебской области. Представлены сведения о заболеваемости меланомой кожи за период с 1999 по 2013 годы. Показано постоянное ежегодное увеличение количества впервые выявленных больных опухолью данной локализации. Во всех возрастных группах отмечено увеличение заболеваемости, начиная с 40 лет и достигающее наибольшей величины в возрастных группах старше 75 лет.

Меланома кожи может возникнуть на любой части человеческого тела. Среди женщин меланома распространена чаще, чем среди мужчин. Отмечаются половые различия в локализации первичного очага. У женщин опухоль чаще локализована на коже нижней конечности, у мужчин чаще встречается на коже туловища. Согласно нашему исследованию, пациенты со II стадией заболевания меланомы кожи доминируют и составляют 44% от всех, пациенты с I стадией заболевания составляют 35% от всех пациентов, пациенты с III и IV стадиями – 14% и 10% соответственно. Пациенты, постоянно проживающие в городе, составили 51% от всех исследованных, а пациенты постоянно проживающие в деревне – 49% соответственно.

В работе представлены результаты анализа заболеваемости меланомой кожи населения Витебской области, в зависимости от возраста и пола, а также места жительства за период с 1999 по 2013 годы.

Все материалы нашего исследования дополнены и обозначены с помощью таблиц и диаграмм, которые графически полностью отражают смысл нашей статьи.

Ключевые слова: меланома, эпидемиология.

Abstract.

This article is based on the clinical and epidemiological study of melanoma incidence in Vitebsk region. The paper provides information on the skin melanoma morbidity over a period from 1999 till 2013. Permanent annual increase in the number of newly diagnosed cancer patients of this localization has been noticed. The increase of morbidity was observed in all age groups, the highest value was in the group over 75 years. The results of the analysis of the skin melanoma morbidity in the population living in Vitebsk region, depending on their age and gender as well as their place of residence are shown in this work.

Melanoma of the skin can develop on any part of the human body. This tumor is more often localized on the skin of the trunk – 37% in men and on the skin of the lower limbs – 31% in women. According to the results of our 18-year study its incidence was 51% in urban patients and in those living in rural areas it made up 49%. The patients with the 2nd tumor stage dominate and make up 41% of all cases, the 1st stage of melanoma occurs in 35%, the 3rd and the 4th stages of melanoma are diagnosed in 14% and 10% of cases, correspondently. Melanoma was more frequently found in men and women aged 40 years and older.

The materials of the research are presented in tables and figures, which graphically reflect the significance of the given article.

Key words: melanoma, epidemiology.

Анализ как зарубежных, так и отечественных сведений, которыми располагают популяционные раковые регистры, подтверждают мнение о том, что рак по-прежнему в подавляющем большинстве случаев является уделом людей старших возрастных групп. Поскольку злокачественные заболевания большинства локализаций выявляются у людей преимущественно в среднем и пожилом возрасте, на долю рака приходится значительно большая часть общего объема хронической неинфекционной патологии [1].

Сдвиг структуры заболеваемости населения в сторону увеличения доли хронических неинфекционных заболеваний с устойчивым преобладанием их распространенности над инфекционными получил обозначение «эпидемиологического перехода». Но этот процесс развивается на фоне другого более общего явления – демографического перехода [2, 3].

Демографическим переходом принято называть устойчивую смену типов воспроизводства населения, когда первоначально резкое возрастание скорости увеличения популяции сменяется столь же стремительным ее уменьшением с последующей стабилизацией численности населения и резким изменением его возрастной структуры. Финалом этого перехода является постарение населения и изменение количественного соотношения между молодым и старшим поколением. Беларусь вступает в завершающую стадию демографического перехода. Предполагается, что только за счет дальнейшего демографического постарения населения, не учитывая последствия экстремального воздействия канцерогенных факторов, ежегодное количество вновь заболевших раком возросло в мире уже к 2010 г. до 12,5 млн. человек, а по некоторым прогнозам может превысить и 19 млн. человек.

В данной статье рассматривается ситуация с меланомой кожи, сложившаяся в процессе происходящего эпидемиологического перехода. Рост распространенности опухолевых заболеваний, который нередко начинают величать новой пандемией XXI века [2], тесно связан с явлением демографического перехода.

За последнее десятилетие во всем мире отмечается стремительный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи. Так, по данным немецкого дерматологического общества, численность заболевших

меланомой и раком кожи удваивается каждые 15 лет [1]. Частота меланомы в Центральной Европе составляет 10 на 100 000 населения и возрастает ежегодно на 3–7% [2]. Несмотря на визуальную доступность опухолей кожи, высоким остается удельный вес запущенных форм меланомы. Одной из причин запущенности является трудность дифференциальной диагностики между доброкачественными пигментными новообразованиями и меланомой как клинически, так и морфологически [3]. В связи с этим актуален вопрос исследования эпидемиологических показателей данной патологии в Витебской области.

Целью нашего исследования было изучение клинко-эпидемиологических особенностей заболеваемости меланомой кожи среди населения Витебской области в период с 1999 по 2013 год.

Методы

Основой для изучения заболеваемости населения Витебской области меланомой кожи послужили статистические данные Белорусского канцеррегистра, а также данные о больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования (учетная форма 090/у).

Наиболее правильную и полную картину частоты онкопатологии отражают повозрастные показатели заболеваемости, единственным недостатком которых является их «громоздкость», что значительно затрудняет их использование, особенно для оценки заболеваемости одновременно в нескольких популяциях или группах населения. Поэтому для описания динамики заболеваемости меланомой кожи области в целом, жителей города и села оперировали стандартизованными по возрасту показателями.

Статистическую обработку проводили с использованием программного обеспечения Statistika 7.0.

Результаты и обсуждение

С 1995 по 2013 год на лечении в онкологическом диспансере находились 1418 пациентов с диагнозом «меланома кожи» (табл. 1).

В период с 1995 по 1999 год в УЗ «Витебский областной онкологический диспансер»

Таблица 1 – Количество пациентов, заболевших меланомой кожи в период с 1995 по 2013 гг.

Показатель	Год			
	1995–1999	2000–2004	2005–2009	2010–2013
Число заболевших, абс.	247	368	403	407

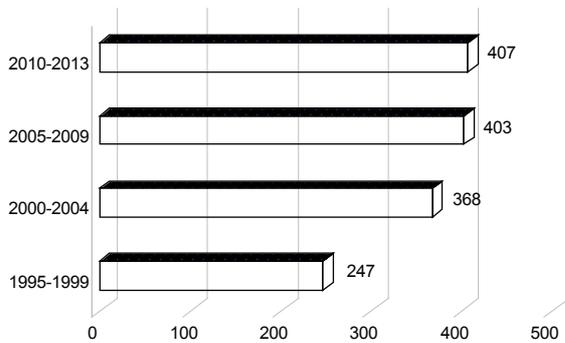


Рисунок 1 – Динамика вновь выявленных случаев меланомы кожи населения Витебской области (1995–2013 гг.).

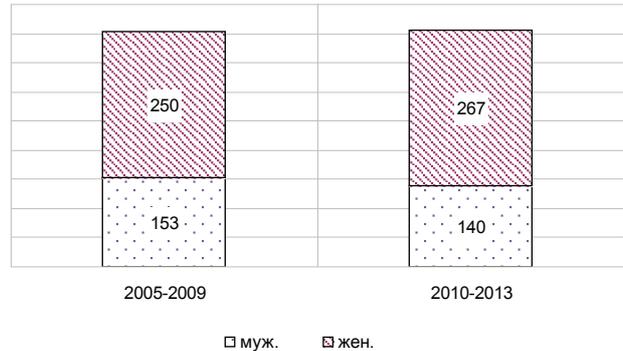


Рисунок 2 – Половой состав пациентов, страдающих меланомой кожи 2005–2009 гг. и 2010–2013 гг.

получали лечение 247 пациента с впервые в жизни установленным диагнозом «меланома кожи». С 2000 по 2004 год данный диагноз впервые был установлен 368 пациентам.

За период с 2005 по 2009 гг. на лечении состояло 403 пациента. Заболеваемость данной патологией за указанный период возросла на 11% по сравнению с показателями 2000–2004 гг. и на 63% по сравнению с 1995–1999 гг. (рис. 1).

Только за последние 4 года (2010–2013 гг.) на диспансерный учет уже принято 407 пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом пигментной опухоли.

Начиная с 2005 года детально проанализированы эпидемиологические показатели заболеваемости меланомой кожи в зависимости от пола и возраста.

По состоянию на 2005–2009 год меланома кожи значительно чаще встречалась у женщин. Соотношение количества диагностированных меланом кожи у мужчин к таковому у женщин составляло 1:1,61 (153 мужчин и 250 женщин соответственно). Подобная тенденция наблюдалась и в 2010–2013 годах: на 267 заболевших женщин приходилось 140 мужчин, что составило 1:1,67 (рис. 2).

Анализируя данные в период с 2005 по 2009 год, можно увидеть, что основную массу

представляют пациенты с I и II стадией заболевания – 30 и 47 % соответственно. На долю больных с III стадией приходится порядка 10%, 5% составляют больные с IV стадией заболевания. Стадия не установлена у 7% пациентов (рис. 3).

Глядя на ситуацию в период с 2010 по 2013 год, можно заметить следующую картину. Отмечается увеличение доли I стадии опухолевого процесса до 36% и уменьшение доли II стадии до 42%. Как отрицательный момент следует отметить рост запущенных форм III и IV стадии до 13,5% и 6,5% соответственно. У 2% пациентов стадия оставалась не установленной (рис. 3).

В период с 2005 по 2009 год наиболее часто меланома кожи, как у мужчин, так и у женщин, встречается в возрасте от 40 лет и старше. Отмечалось несколько подъёмов заболеваемости меланомой кожи: первый в 35 лет, как у мужчин, так и у женщин. Следующий подъём заболеваемости у мужчин имеет место в 45 и 65 лет. У женщин пики заболеваемости также отмечаются в возрасте 45 и 65 лет.

В период с 2010 по 2013 год наиболее часто меланома кожи, как у мужчин, так и у женщин, встречается в возрасте от 50 лет и старше. Однако заслуживает внимания тот

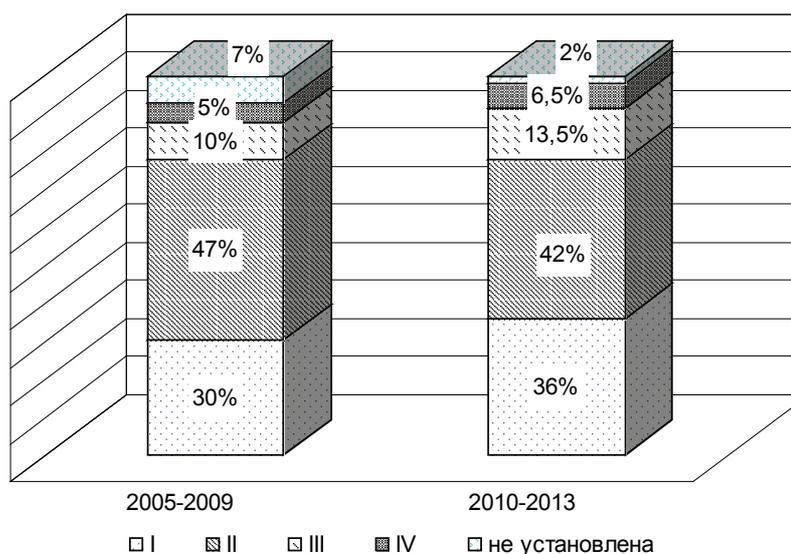


Рисунок 3 – Стадия опухолевого процесса у впервые выявленных пациентов (2005–2009 гг. и 2010–2013 гг.).

факт, что меланوما кожи «молодеет». Отмечается несколько подъёмов заболеваемости меланомой кожи: первый в 35 лет, как у мужчин, так и у женщин. Для 2010 года характерны 2 отчетливых пика заболеваемости как у мужчин, так и у женщин: в возрастной группе – 51–60 лет и 61–70 лет. Для 2011 года характерны следующие пики заболеваемости: 31–40 лет и 50–70 лет. Что же касается 2012 года, то на диаграмме видно, что для этого года характерны пики заболеваемости в возрастных группах 51–60 и 71–80 лет соответственно. Подобная тенденция сохраняется и в 2013 году (рис. 4).

Меланوما кожи может возникать на любой части тела. Применительно к нашему исследованию, в период с 2005–2009 гг. чаще меланوما локализовалась на коже туловища – 37%, на нижней конечности – 31%, на голове и шее – 16%, на верхней конечности – 16%. У мужчин чаще опухоль локализована в области туловища, а у женщин – в области нижней конечности.

Если мы взглянем на период с 2010 по 2013 год, то наблюдается следующая тенденция: за все время исследования у мужчин меланوما чаще всего локализуется на туловище, а именно 54%, в то же время у женщин наиболее

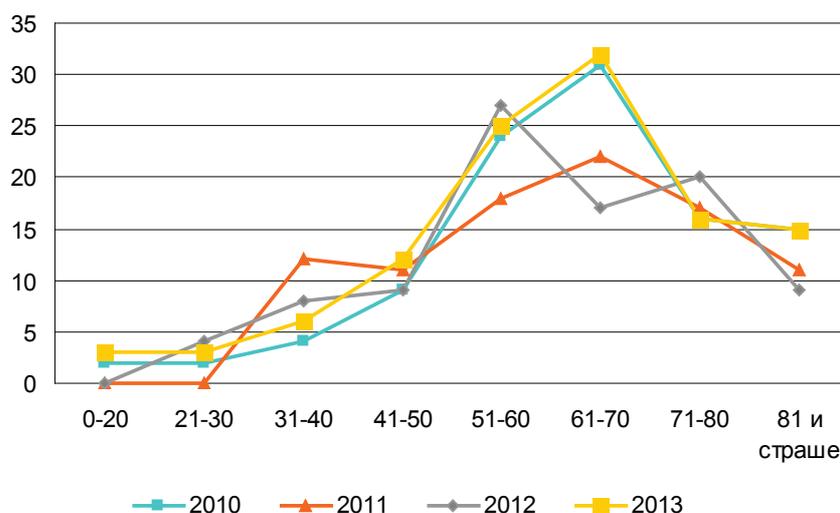


Рисунок 4 – Повозрастные показатели заболеваемости меланомой кожи населения Витебской области (2010–2014 гг.).

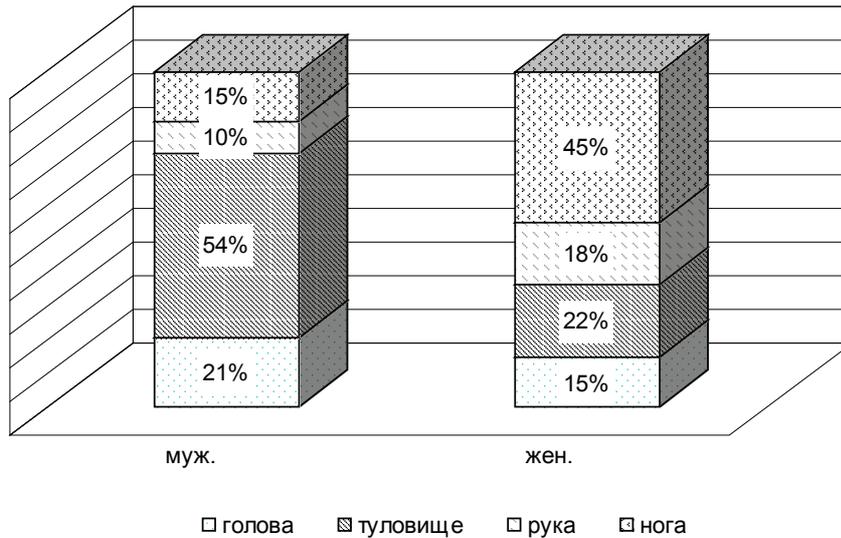


Рисунок 5 – Локализация первичной опухоли у мужчин и женщин (2010–2013 гг.).

часто опухоль наблюдается на коже нижних конечностей – 45% всех опухолей (рис. 5).

В нашем исследовании мы обратили внимание на распространенность меланомы кожи в городе и в сельской местности. За последние 5 лет несколько чаще меланомой кожи болели городские жители – 54–55%, против 46–45% жителей села.

Детально проанализированы показатели выживаемости пациентов, страдающих меланомой кожи за период с 2006 по 2012 гг. Данный отрезок времени взят для анализа ввиду того, что он позволяет проследить скорректированную общую и пятилетнюю выживаемость.

За указанный отрезок времени в I стадии опухолевый процесс выявлен в 201 случае, из них выживаемость до 1 года составила 4% (8 человек), от 1 года до 3 лет – 9% (18 человек), от 3 до 5 лет 5,5% (11 человек), более 5 лет 1,5% (3 человека). Живо по настоящее время 80% (161 человек).

Во II стадии было выявлено 272 случая, из них до 1 года прожило 9,5% (26 человек), от 1 года до 3 лет 79,2% (57 человек), от 3 лет до 5 лет 5,5% (15 человек), более 5 лет – 2,6% (7 человек). Живо по настоящее время 61,4% пациентов (167 человек).

В III стадии было выявлено 55 человек. Выживаемость в данной группе составила до 1 года – 34,5% (19 человек), от 1 года до 3 лет – 27,3% (15 человек), от 3 до 5 лет – 9% (5 человек),

более 5 лет – 3,6% (2 человека). Живо по настоящее время 25,6% пациентов (14 человек).

IV стадия опухоли установлена у 30 человек. Из них до 1 года выживаемость составила 86,7% (26 человек), от 1 года до 3 лет – 10% (3 человека). Жив по настоящее время 1 человек, что составило – 3,3%.

Стадия не установлена была у 40 человек. Выживаемость в данной группе составила до 1 года – 50% (20 человек), от 1 года до 3 лет 15% (6 человек), от 3 до 5 лет 7,5% (3 человека). Живо по настоящее время 11 человек – 27,5%.

При анализе выживаемости в зависимости от наличия или отсутствия отдаленных метастазов (категория M) были получены следующие данные.

В M0 стадии, т.е. отсутствие отдаленных метастазов, было выявлено 522 случая. Из них до 1 года прожило 10,2% (53 человека), от 1 года до 3 лет – 17,2% (92 человека), от 3 до 5 лет 5,4% (28 человек), более 5 лет – 2% (10 человек). Живо по настоящее время 65% пациентов (339 человек).

В стадии M1 было выявлено 28 случаев, из них до 1 года прожило 85,7% (24 человека), от 1 года до 3 лет 10,7% (3 человека). Живо по настоящее время 3,6% (1 человек).

В стадии Mx – выявлено 48 случаев. Из них до 1 года прожило 45,8% (22 человека), от 1 года до 3 лет – 16,7% (8 человек), от 3 до 5 лет 2,1% (1 человек), более 5 лет 4,2% (2 человека). Живы по настоящее время 15 человек – 31,2%.

Заключение

Таким образом, подводя итоги всего вышесказанного, можно сделать следующие выводы:

1. Отмечается стремительный рост заболеваемости данной патологией во всех возрастных группах как городского так и сельского населения. За последние 5 лет несколько чаще меланомой кожи болели городские жители – 54-55%, в то время как заболеваемость среди сельских составила 44-45%.

2. Меланома кожи чаще встречается в возрасте от 40 лет и старше, однако как отрицательный момент следует отметить учащение случаев данной патологии в более молодом возрасте. Отмечалось несколько подъёмов заболеваемости меланомой кожи: первый в 35 лет, как у мужчин, так и у женщин. Следующий подъём заболеваемости у мужчин имеет место в 45 и 65 лет. У женщин пики заболеваемости также отмечаются в возрасте 45 и 65 лет.

3. Положительным моментом следует отметить улучшение качества диагностики меланомы кожи, а именно выявление опухоли на ранних стадиях. Анализируя данные, можно увидеть, что основную массу представляют пациенты с I и II стадией заболевания – 33 и 45% соответственно. На долю больных с III стадией приходится порядка 12%, 6% составляют больные с IV стадией заболевания. Стадия не установлена у 4% пациентов.

4. В течение анализируемого периода времени сохраняется половые различия в заболеваемости и локализации опухоли: у мужчин меланома чаще локализуется на туловище, у женщин наиболее часто опухоль наблюдается на коже нижних конечностей.

Необходимо отметить, что результаты эпидемиологического исследования, представленные в данной работе, подтверждают сведения мировой статистики и свидетельствуют о чрезвычайной важности и значимости данной проблемы. Перспективны и актуальны явления поиска и разработки методов ранней диагностики, в том числе и дифференциальной, меланомы кожи и пигментных невусов, способов профилактики и лечения пигментной опухоли.

Литература

1. Океанов, А. Е. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2003-2012) / А. Е. Океанов, П. И. Моисеев, Л. Ф. Левин ; под ред. О. Г. Суконко. – Минск, 2013. – 373 с.
2. Напалков, Н. П. Рак и демографический переход / Н. П. Напалков. –
3. Вопросы онкологии. – 2004. – Т. 50, № 2. – С. 127-144.
4. Фрадкин, С. З. Меланома кожи : практ. пособие для врачей / С. З. Фрадкин, И. В. Залуцкий. – Минск : Беларусь, 2000. – 221 с.

Поступила 16.05.2014 г.

Принята в печать 05.08.2014 г.

Сведения об авторах:

Засько С.Р. – заместитель главного врача по медицинской части УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер»;

Луд Н.Г. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсами лучевой диагностики, лучевой терапии, ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Прокошин А.В. – врач-интерн УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер»;

Шляхтунов Е.А. – к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами лучевой диагностики, лучевой терапии, ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210063, г. Витебск, ул. П.Бровки, 33, УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер». Тел. раб.: +375 (212) 57-40-31, e-mail: Pan_Andrzej@tut.by – Прокошин Андрей Владиславович.

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ

ШЕВЛЯКОВ В.В., ФИЛОНЮК В.А., РЫБИНА Т.М., ЧЕРНЫШОВА Е.В., КАРДАШ О.Ф., ЭРМ Г.И., БУЙНИЦКАЯ А.В., СТУДЕНИЧНИК Т.С.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Республика Беларусь

Резюме.

У работников 4 биотехнологических производств, расположенных в городах Минск, Скидель, Бобруйск, имевших профессиональный контакт с промышленными микроорганизмами, установлена довольно высокая распространенность субъективных и объективных симптомов нарушений со стороны основных органов и систем, которая в 2,8-16 раз превышает аналогичную в группе сравнения ($p < 0,05-0,001$). Нарушения в основном имели типичную и характерную аллергическую направленность, полисистемность и сочетанность, закономерно возрастали с увеличением профессионального стажа работников, что характеризует их как производственно обусловленные. У работников со стажем работы более 15 лет выявлены рестриктивные изменения в бронхах, со стажем работы от 5 до 10 лет – умеренное снижение субъективной оценки функционального состояния здоровья по шкале «самочувствие».

Количество дней нетрудоспособности по болезням на 100 работающих и средняя длительность случая заболевания в группе работников, подвергающейся воздействию микробиологического фактора, достоверно больше, чем в группе сравнения. Чаще болеют работники, занятые в условиях воздействия производственного микробиологического фактора, острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей в возрасте 25 лет при стаже 2,5 лет (при этом гриппом наиболее часто болеют малостажированные работники, занятые в условиях воздействия промышленных микроорганизмов, что определяет первоочередные показания для вакцинопрофилактики гриппа среди данной категории работников), тогда как в группе сравнения эти заболевания диагностируются чаще в более старшем возрасте – в 38,8 (10,5) лет ($p < 0,05$).

Для обеспечения безопасного обращения микроорганизмов-продуцентов и биопрепаратов на их основе актуально и необходимо усовершенствовать и разработать современную систему ранней диагностики и медицинской профилактики профессиональных и производственно обусловленных заболеваний у работников биотехнологических производств.

Ключевые слова: биотехнологическое производство, биологические вредные факторы, состояние здоровья работников.

Abstract.

It has been found out that the employees of 4 biotechnological productions located in Minsk, Skidel, Bobruisk, who had occupationally been exposed to contact with industrial microorganisms show a rather high rate of prevalence of subjective and objective symptoms of major organs and systems disorders which is 2,8-16 times higher than that of the comparison group ($p < 0,05-0,001$). The disorders mainly had a typical and characteristic allergic focus, multisystem and combination traits, regularly increased with the length of work experience of the employees which characterizes them as production-caused. Restrictive changes in the bronchi have been revealed in the employees whose work experience was more than 15 years, moderate reduction of the subjective assessment of functional health status in terms of «health» has been found in the employees with work experience of 5-10 years.

The number of disability days due to diseases per 100 employees, and the average duration of cases in the group of employees exposed to microbiological factors are significantly higher than those in the comparison group. It is more common for the employees occupied under the impact of industrial microbiological factor to suffer from acute respiratory infections of the upper respiratory tract at the age of 25 with 2,5 year work experience (the employees with little work experience occupied under the impact of industrial microorganisms most frequently fall ill with influenza which defines the priority indications for influenza vaccine prevention measures among this

category of employees), whereas in the comparison group these diseases are diagnosed more often at a later age - 38,8 (10,5) years ($p < 0,05$).

To ensure the safe circulation of microorganisms-producers and biological products on their basis it is both important and necessary to improve and develop modern system of early diagnosis and prevention of professional and work-related diseases in employees engaged in biotechnological productions.

Key words: biotechnological production, biologically harmful factors, employees health status.

Основными направлениями обеспечения безопасности производственной среды для работающего являются гигиеническая регламентация вредных факторов, мониторинг состояния условий труда и здоровья работников с соответствующей научно обоснованной разработкой и реализацией системы управления качеством среды и предотвращения ее негативного влияния на работников на основе внедрения эффективных превентивных медико-профилактических мероприятий.

Вместе с тем, ряд больших профессиональных групп трудящихся в важнейшей и приоритетной для Беларуси отрасли биотехнологических производств (далее – БП) не имеют должной оценки состояния здоровья работников, а техническая нормативная правовая база гигиенического и профпатологического характера, обеспечивающая действенный государственный санитарный надзор и внедрение медико-профилактических мер на промышленных предприятиях, проработана недостаточно.

В Беларуси широко распространены современные БП пищевых продуктов, микробных препаратов (далее – МП) для сельского хозяйства, биологически активных веществ и препаратов, лекарственных средств, диагностических препаратов. Особенностью технологических процессов микробиологического синтеза является многостадийность, использование различных штаммов, серотипов микроорганизмов (далее – м.о.) и большого ассортимента сырьевых материалов для культивационных питательных сред, получение разнообразных промежуточных и конечных продуктов, что определяет комбинированный и сочетанный характер действия биологического и других производственных факторов разной природы.

Ранее считалось, что в отличие от химических веществ биологические препараты не обладают существенным разрушающим действием на живые организмы, не нарушают

связей биоценоза, не влияют на важнейшие экологические факторы [1, 2]. Однако, кроме положительных сторон БП, необходимо отметить следующие негативные моменты: в ряде производств до сих пор используются патогенные и условно-патогенные для теплокровных животных и человека м.о., предприятия БП характеризуются наличием неблагоприятных факторов производственной среды, вредных выбросов в атмосферный воздух, образованием сточных вод, а также твердых отходов; продукты микробиологического синтеза могут оказывать неспецифическое и специфическое действие, вызывая сенсibilизацию организма и аллергические заболевания, иммунную недостаточность и другие негативные биологические эффекты.

Условия труда работников БП характеризуются воздействием комплекса вредных производственных факторов: микробных аэрозолей, биологически активных веществ, органической пыли, шума, химических веществ, дискомфорта микроклимата, физических нагрузок. Причем поступление МП в воздух рабочей зоны, а также контакт с микробными аэрозолями во время их применения являются ведущими неблагоприятными факторами этого производства, качественные и количественные характеристики которого определяют степень биологической опасности производства [3, 4].

К настоящему времени накоплены многочисленные данные, свидетельствующие об отрицательном влиянии м.о. и продуктов биосинтеза на организм человека и состояние объектов окружающей среды. В частности, у работников БП и населения, проживающего в районах их влияния, имели место рост частоты аллергических заболеваний органов дыхания и кожи, дисбиотическое нарушение, ухудшение показателей иммунного статуса. Иммунологические сдвиги определяются уже в первые годы работы на этих предприятиях у значительной части практически здоровых работников. Следовательно, контакт с микроб-

ным фактором может формировать профессиональную заболеваемость и производственно обусловленную патологию преимущественно аллергической и иммунопатологической природы с поражением, прежде всего, кожных покровов и дыхательных путей [5, 6, 7].

Важным индикатором экологического неблагополучия производственной воздушной среды является состояние органов дыхания работников. Агрессивным влиянием производственных и бытовых поллютантов объясняется рост распространенности хронических легочных заболеваний, появление нозологических форм в виде ирритативных или аллергических реакций дыхательных путей. Снижением защитных возможностей макроорганизма в результате отрицательного влияния вредных факторов производственной среды обусловлены и перемены в клинических проявлениях воспалительных процессов респираторного тракта. В связи с этим важным представляется повышение эффективности выявления заболеваний бронхолегочной системы у работников, подвергающихся воздействию промышленного аэрозоля, а также разработка и своевременное проведение профилактических мероприятий.

Цель настоящей работы – определить характер и обусловленность влияния биологических производственных факторов, критерии их ведущего вредного действия на здоровье работников различных БП.

Методы

Объект исследования – работники БП, подвергающиеся профессиональному воздействию м.о.-производителей, предмет исследования – состояние здоровья работников БП и особенности влияния на него промышленных м.о.-производителей.

Учитывая литературные данные о возможности развития у работников БП, контактирующих с разными м.о. и МП, аллергических заболеваний и нозологических форм болезней, в генезе которых имеет место иммунная недостаточность, оценка влияния биологических производственных факторов, прежде всего, м.о.-производителей, на организм работников нами проводилась на основании выявления общих и специфических субъективных и объективных проявлений нарушений здоровья.

Характер и распространенность субъективных и объективных нарушений здоровья оценивали прескриптивно-иммунологическим анализом [8] результатов углубленного опроса по специально разработанной анкете-интервью и клинического осмотра 92 работников БП (г. Минск, г. Бобруйск, г. Скидель) в сопоставлении с результатами у 147 человек группы сравнения, не имевших профессионального контакта с промышленными м.о. При этом учитывалось, что анамнестические данные опроса являются достаточно надежными в оценке причинно-следственных связей между состоянием здоровья и производственно-экологическими факторами, так как коэффициент прямой корреляции субъективных и объективных данных составляет 0,85 [9].

Обследованы в том числе 6 работников РУП «Белмедпрепараты», г. Минск, контактирующие с м.о. *Weisonostas mesenteroides*; 25 работников ОАО «Дрожжевой комбинат», г. Минск (далее – ДК), из них 84% женщин, контактирующие с дрожжевыми грибами *Saccharomycetices cerevisiae*, 33 работника ОАО «Бобруйский завод биотехнологий», г. Бобруйск (далее – БЗБ), из них 78% женщин, контактирующие с м.о. *Bacillus subtilis* и *licheniformis*, *Pseudomonas fluorescens* S 32, *Bacillus subtilis* 494, смесью молочно-кислых бактерий, м.о. *Saccharomuzes cerevisia* K-7, *Trichosporon cutaneum* Б-1, *Zigofabospora marchiana* Б-3, *Candida tropicalis* И-15, *Torulopsis famata* Б-9 и *molischiana* Б-10; 28 работников ОАО «Скидельский сахарный комбинат», г.Скидель (далее – ССК), из них 82,1% женщин, контактирующих с плесневыми грибами рода *Aspergillus niger*.

Обследование включало спирометрию с использованием автоматизированного многофункционального спирометра «МАС-1-1М» производства РУП «Унитехпром БГУ» для выявления нарушений функции внешнего дыхания (ФВД) на доклинической стадии и их дифференциальная диагностика (анализируемые параметры: жизненная емкость легких, ЖЕЛ (л); резервный объем вдоха, Ровд (л); резервный объем выдоха, РОВыд (л); дыхательный объем, ДО (л); минутный объем дыхания, МОД (л); частота дыхания в минуту, ЧД; форсированная жизненная емкость легких, ФЖЕЛ (л); объем форсированного выдоха за первую секунду, ОФВ1 (л); индекс (тест) Тиффно,

ИТ (%); отношение ОФВ1 к ФЖЕЛ, ОФВ1/ФЖЕЛ (%); предельная объемная скорость выдоха, ПОСвыд (л/с); максимальная объемная скорость при выдохе 25% ЖЕЛ, МОС25 (л/с); максимальная объемная скорость при выдохе 50% ЖЕЛ, МОС50 (л/с); максимальная объемная скорость при выдохе 75% ЖЕЛ, МОС75 (л/с); средняя объемная скорость выдоха на уровне 25-75% ЖЕЛ, СОС25-75 (л/с); предельная объемная скорость вдоха, ПОСвд (л/с); максимальная произвольная вентиляция легких, МВЛ (л/мин); минутный объем дыхания в режиме максимальной вентиляции, Дом (л); частота дыхания в режиме максимальной вентиляции в минуту, ЧДм; показатель скорости дыхательной вентиляции, ПСДВ. При исследовании ФВД добивались минимального расхождения данных: абсолютные значения показателей не отличались более чем на 0,2 л, или на 5% [10].

Оценены результаты спирографических исследований 71 работника БП (основная группа) и 65 человек, не имеющих контакта с промышленными м.о. (группа сравнения). Обе группы однородны по возрасту и профессиональному стажу. Оценка показателей ФВД проводилась при сравнении полученных данных с должными величинами, которые получены при исследовании больших групп здоровых людей с учетом пола, возраста и роста пациента [11]. Протокол исследования, включающий графическое изображение типа и степени нарушения ФВД, обеспечивал визуализацию данных спирометрии.

В зарубежной медицинской литературе широко распространен термин «качество жизни, обусловленное здоровьем» (Health-related Quality of life, далее – КЖ). КЖ оценивает компоненты, ассоциированные и неассоциированные с заболеванием, и позволяет дифференцированно определить влияние трудового процесса на психологическое, эмоциональное состояние работающего, его социальный статус. Показатели КЖ изменяются во времени в зависимости от состояния работника, что позволяет осуществлять мониторинг его здоровья, и в случае необходимости, проводить его коррекцию.

Для получения сопоставимых данных и их дальнейшего применения в профилактической медицине пользуются стандартными инструментами оценки КЖ, которыми являются

опросники. Среди так называемых «измеряемых» компонентов КЖ выделяют психологические переменные (эмоциональное состояние, самочувствие, активность, настроение, интеллектуальные способности, способность достичь поставленную цель и др.).

Наличие профессиональных вредностей – нередкая причина развития депрессивных и ипохондрических расстройств. В свою очередь психическое состояние работника, несомненно, влияет на общее состояние его здоровья. Все это указывает на целесообразность использования психодиагностики при проведении периодических медицинских осмотров.

Для оценки психологического состояния использован известный психометрический метод – тест САН. Тест «САН» предназначен для определения функционального состояния человека и его изменений в течение определенных интервалов времени (например, рабочей смены, этапов обучения и тренажа или различных периодов социальной или медицинской реабилитации) и представляет собой опросник с 30 парами слов противоположного значения, отражающих различные стороны самочувствия, активности и настроения. Метод измерения заключался в предложении работнику поставить оценку своему состоянию (оценить степень выраженности каждого признака). Тестирование проводилось в начале рабочей смены в первой половине рабочей недели. По отмеченным баллам рассчитывалась сумма значения баллов по отдельным шкалам индивидуально и средняя арифметическая по каждой из шкал активности, самочувствия и настроения по группам. Среднестатистические данные рассчитывались с учётом расчётных параметров, полученных методом однофакторного дисперсионного анализа. Выводы строились по данным сравнительного анализа средних величин.

Проанализированы профессиональные маршруты у 71 работника, отобранного в группу углубленного исследования. Установлено, что стаж работы составляет от 4 до 23 лет, средний возраст – 41,2±0,21 года, что позволило сформировать три подгруппы (до 10 лет, 10-15 лет, и свыше 15 лет работы) для дальнейшей статистической обработки материала.

Одним из значимых показателей состояния здоровья профессиональной группы яв-

ляется заболеваемость с временной утратой трудоспособности (далее – ЗВУТ). Нами проведен анализ ЗВУТ у работников БП за период 2010-2012 гг. С этой целью организовано проспективное когортное исследование, в которое по данным кадровых служб предприятий включены работники обоих полов, занятые на производствах в годы исследования. Основная группа – группа «работники, занятые в контакте с биологическим производственным фактором», сформирована из числа лиц, включенных в программу исследования. Критерии включения в данную группу: работа на одном из предприятий, наличие стажа в годы исследования и принадлежность к одной из профессий, находящихся при воздействии производственного биологического фактора. Выбор профессий сделан на основании поставленной цели. Были включены профессии, работа в которых потенциально могла приводить к развитию профессиональной патологии. Группа сравнения выбрана из числа работников администрации и инженерно-технического состава, в нее вошли лица обоих полов, не работающие и не работавшие в контакте с биологическим производственным фактором в годы исследования. По возрасту, половому составу, стажу работы группы не имели достоверных отличий.

Полученные данные были обработаны программой Statistica 6.0. Достоверность различий между показателями определялась при помощи критерия Стьюдента. Достоверным считали полученное значение $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Прескриптивно-иммунологический скрининг является одним из информативных эпидемиологических методов оценки индивидуального и популяционного здоровья населения и долабораторной диагностики иммунной недостаточности, в основе которого заложены тщательный и подробный опрос обследуемых лиц и эпидемиологический анализ результатов [8, 9, 12]. Анализ полученного материала показал, что практически все обследованные работники указывали на те или иные расстройства здоровья. Процент лиц с субъективными отклонениями в состоянии здоровья составил около 87,2%, что в 4,6 раза превышает аналогичный в группе сравнения ($p < 0,001$).

У 12,0-36,4% обследованных работников разных БП выявлен отягощенный наследственный иммуноаллергический анамнез (аллергические, аутоиммунные, онкологические и хронические заболевания), т.е. они имели аллергическую предрасположенность, наследуемую по аутосомно-рецессивному типу, уже при поступлении на работу. Нашими исследованиями [13] показано развитие аллергопатологии у 72,7% работающих в аллергоопасных условиях, имевших аллергическую наследственную предрасположенность (у 12,4% обследованных лиц).

С более низкой частотой (17,9-24,0%) работники имели отягощенный собственный аллергологический анамнез. Данный синдром весьма важен, так как с высокой вероятностью соотносится с последующим формированием у работающих в контакте с аллергенами профаллергозов ($X^2 = 3,62$) [13].

У более трети обследованных работников (32,1-44,0%, $p < 0,01$) регистрировались аллергические реакции на прививки, лекарственные средства, средства бытовой химии и косметики. Особенно распространены аллергические реакции на лекарственные средства (от 18,2% работников БЗБ до 25% у работников ССК).

Частота развития в период работы у работников БП хронических, рецидивирующих и/или онкологических заболеваний (коллагенозы, язвенная болезнь, гепатиты, фаринголарингиты, тонзилиты, бронхиты и т.д.), которые относятся к вторичным иммунодефицитным и иммунопатологическим состояниям [14], мало отличалась от уровня группы сравнения.

Высока доля среди обследованных работников только ДК (в 2 раза чаще, чем в группе сравнения, $p < 0,1$) часто и длительно болеющих острыми респираторными и вирусными заболеваниями (3-4 раза в год и чаще), для которых характерна иммунная недостаточность организма [12, 15].

Среди всех опрошенных работников, независимо от возраста и стажа работы, наибольшее их число отметило субъективные проявления расстройств со стороны верхних дыхательных путей (в среднем 51,4%), нервной системы (в среднем 61,5%), сердечно-сосудистой системы (в среднем 51,9%), опорно-двигательного аппарата (в среднем 42,6%), бронхолегочной системы (в среднем 40,5%), кожных

покровов (в среднем 43,6%), Далее по степени убывания частоты следуют жалобы со стороны системы пищеварения (в среднем 39,9%), мочеполовой системы (в среднем 38,5%), слизистых оболочек носа (в среднем 32,6%) и глаз (в среднем 29,9%).

Наибольший удельный вес нарушений здоровья работников БП установлен со стороны дыхательной системы. Со стороны верхних дыхательных путей более половины обследованных, особенно производства ССК (60,7%), предъявляли жалобы на сухость, жжение, чихание и насморк, не связанные с простудой, на першение, т.е. на комплекс симптомов, характерных для аллергических рино-синуситов и фаринго-ларингитов [16]. В их этиологии важная роль принадлежит, главным образом, микробному фактору производственной среды.

В меньшей степени, но с достаточной высокой частотой (40,5%, что выше, чем в группе сравнения в 15 раз, $p < 0,001$) были выражены явления раздражения и воспаления бронхолегочной системы в виде приступообразного кашля, редко с мокротой, а в среднем 11,8 и 10,2% работников БП жаловались на одышку и затрудненное дыхание – типичный симптомокомплекс аллергического бронхита и экзогенного аллергического альвеолита [17].

Жалобы со стороны кожных покровов предъявляли в среднем 43,6% опрошенных, что превышало контрольный уровень в 12,8 раз ($p < 0,001$). Довольно распространены у работников БП проявления гиперчувствительности замедленно-немедленного типа со стороны кожных покровов в форме зуда, особенно у работников БЗБ (21,2%), а у 21,2-32,1% – в форме шелушения и сухости кожи (эпидермиты), которых относят к предвестникам аллергодерматозов. В среднем у 28,8% обследованных, особенно среди работников БЗБ (36,4%) диагностировались типичные клинические проявления дерматоза в виде полиморфных высыпаний и ограниченных эритематозных проявлений, имеющих преимущественно локализованный характер на коже верхних конечностей, шее и лице, у женщин – на ногах. Сухость, шелушение кожи, зуд и наличие высыпаний на открытых участках кожи рабочих часто сопровождаются аллергическими реакциями со стороны других органов (носоглотки, глаз, легких), что подтверждает связь аллергических симптомокомплексов с воздей-

ствием профессиональных факторов, прежде всего микробным аэрозолям.

Выявляемость у рабочих поражений слизистых глаз в виде слезотечения, зуда, отеков составила в среднем 29,9%, что в 22 раза превышает контрольные величины ($p < 0,01$). Причем у 15,2% работников БЗБ и 4% работников ДК ($p < 0,05$) отмечались клинические признаки гиперчувствительности немедленного типа в виде жжения и зуда, типичные для аллергических конъюнктивитов, или в форме отеков у 8-15,2% обследованных работников БП.

Высока доля среди обследованных лиц (в среднем 42,6%, $p < 0,001$) с симптомами поражения опорно-двигательного аппарата по типу аутоиммунных заболеваний, в генезе которых роль перекрестнореагирующих антигенов м.о. и чужеродных белков общеизвестна.

Со стороны пищеварительного тракта в среднем 39,9% работников отмечали явления дисфункции (изжога, тошнота, рвота, боли, спазмы), которые наиболее часто имеют место при дисбактериозе и воздействии на слизистые кишечника микробных эндотоксинов и микотоксинов, а также при аллергических поражениях желудочно-кишечного тракта [18]. Среди опрошенных 21,1-32% имели хронические заболевания органов пищеварения (язвенная болезнь, гепатиты, хронические гастриты и колиты).

У значительной части обследованных работников выявлены в основном функциональные нарушения со стороны нервной (48,5-68%) и сердечно-сосудистой систем (48-57,6%), что в 3,3-5 раз превышает аналогичные в группе сравнения ($p < 0,001$). Вероятнее всего, высокая частота жалоб со стороны нервной системы, преимущественно это головная боль, головокружение и особенно нарушения сна (до 40% обследованных) обусловлены многосменным режимом работы, в т.ч. в ночное время.

Взаимосвязь и взаиморегуляция нервно-гормональной и иммунной систем общеизвестны [19, 20]. Функциональные нарушения нервной системы в форме симптомов слабости и быстрой утомляемости, раздражительности и головной боли почти всегда сопутствуют аллергическим реакциям, поскольку патофизиологическую основу аллергических процессов составляют сосудистые поражения с дезорганизацией ткани [20, 21]. А.Г. Хоменко и соавт. [22] указывают на симптомы пот-

ливости, слабости, нарушения сна, озноба и лабильности температуры тела как характерные для аллергического бронхита. При этом системные (аллергические) васкулиты, являющиеся проявлением общего гиперергического сосудистого заболевания [23], сопровождаются, как правило, поражением нервной системы (в формах вегето-сосудистых пароксизм, сенсорных полиневропатий и др.) и наиболее типичны именно для воздействия аллергенов биологической природы [20]. С другой стороны, массивное воздействие экзогенных антигенов непременно сопровождается развитием аллергических реакций иммунокомплексного типа с образованием и осаждением циркулирующих иммунных комплексов на сосудах и их повреждением [24, 25]. Следовательно, высокая частота симптомов нарушений со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем у работников БП характерна для воздействия вредных биологических факторов.

Синдромы поражения и хронические заболевания мочевыделительных органов, выявленные в среднем у 38,8% работников БП ($p < 0,001$), увязываются с нарушением микроциркуляции в клубочках почек вследствие осаждения ЦИК. Обращает на себя внимание высокая распространенность среди работающих в БП женщин нарушений репродуктивной функции (от 28,6% на ДК до 46,2% на БЗБ, что в 21-34 раза выше, чем в группе сравнения).

Аллергический характер выявленных нарушений и их связь с производственно-профессиональной деятельностью работающих в БП подтверждается высокой частотой диагностических аллергологических синдромов «экспозиции», «элиминации» и «реэкспозиции» (от 28,6% на ССК до 44% на ДК, против $0,68 \pm 0,67\%$ в группе сравнения, $p < 0,001$), т.е. когда симптомы нарушений нарастают со временем работы (в течение дня и недели), снижаются или исчезают в выходные дни и отпуске, снова возникают или нарастают при возобновлении контакта с производственными аллергенами.

Наличие 2,8-16 кратного по отношению к группе сравнения ($p < 0,05-0,001$) превышения частоты симптомов аллергических заболеваний и иммунопатологических состояний в анамнезе рабочих свидетельствует о неблагоприятном влиянии производственного биологического фактора на состояние здоровья.

Весьма важным фактом является установление у более половины обследованных лиц (67,6%) сочетанности симптомов функциональных нарушений и поражений со стороны разных систем и органов, наиболее часто со стороны органов дыхания – опорно-двигательного аппарата – кожи – глаз.

Анализом результатов прескриптивно-иммунологического обследования работников БП в стажевом аспекте установлены следующие закономерности.

Во-первых, высокая распространенность нарушений здоровья работников БП уже в первые годы работы – положительные симптомокомплексы поражений со стороны основных органов и систем отмечались у 17,4-60,9% обследованных лиц. Особенно высокая частота клинических признаков патологии регистрировалась у малостажированных работников БП со стороны кожных покровов ($60,9 \pm 10,4\%$), нервной системы ($56,5 \pm 10,6\%$), верхних дыхательных путей ($60,9 \pm 10,4\%$). Вероятно, интенсивное воздействие, прежде всего микробного производственного фактора в начальный стажевой период времени работы обуславливает недостаточную адаптационно-компенсаторную способность организма работников БП.

Во-вторых, частота выявляемости нарушений, прежде всего иммунопатологического и аллергического характера, закономерно возрастала с увеличением профессионального стажа, т.е. с увеличением экспозиции воздействия производственных факторов. Особенно характерно достоверное возрастание с увеличением стажа распространенности аллергических реакций – почти в 2 раза, лиц из числа часто и длительно болеющих (с 13% до 23,1%), зуда кожи (с 17,4% до 23,1%), симптомов нарушений слизистых оболочек глаз, особенно нарастание в 15 раз частоты жалоб на резь и отеки, симптомов поражения бронхо-легочной системы по одышке (4,35% до 11,5%) и затрудненному дыханию при нагрузке (с 8,7% до 15,4%), всех патологических симптомов со стороны опорно-двигательного аппарата (возрастание более чем вдвое) и сердечно-сосудистой системы (в среднем с 39,1% до 65,4%) и т.д.

Следовательно, у работников БП отмечается высокая распространенность субъективных и объективных нарушений здоровья,

имеющая четкую производственно-профессиональную обусловленность, что определяет основным критерием вредности микробного производственного фактора иммунопатологический и аллергический характер действия на организм.

Функциональное состояние бронхолегочной системы у работников

У работников основной и группы сравнения не отмечены нарушения показателей легочной вентиляции. Вместе с тем, при сравнительном анализе показателей функции внешнего дыхания у работников основной и группы сравнения при стаже работы более 15 лет достоверные различия наблюдались только по параметрам ОФВ1 ($p < 0,05$). По объемным показателям достоверных различий выявлено не было. Снижение объема форсированного выдоха на первой секунде может косвенно свидетельствовать о начальных нарушениях проходимости дыхательных путей на уровне мелких бронхов у работников, что создает дополнительные условия для развития инфекционных заболеваний.

Изучение функции внешнего дыхания у работников основной группы позволяет уточнить характер повреждения органов дыхания при воздействии комплекса факторов производственной среды. Также установлено подпороговое снижение жизненной емкости легких у работников данной группы, достоверное увеличение предельной и максимальных объемных скоростей выдоха. Наибольшее количество рестриктивных изменений выявлено у работников БП со стажем работы более 15 лет (36,2%).

Таким образом, установлено, что у работников основной группы при стаже работы более 15 лет без видимых клинических проявлений дыхательной недостаточности при проведении спирометрии определялась тенденция к наличию начальных изменений функции внешнего дыхания, проявляющихся подпороговыми изменениями ОФВ1.

Выявленные рестриктивные изменения в бронхах работников БП в стажевой группе более 15 лет могут приводить к поражению легочной паренхимы с дальнейшим развитием эмфиземы легких и другим морфологическим изменениям, которые способствуют развитию скрытой легочной недостаточности и нару-

шению кровообращения в легких. Данные изменения могут свидетельствовать о развитии адаптационно-компенсаторных процессов, развивающихся в органах дыхания работников БП.

Субъективная оценка функционального состояния работников

Показатель интегрального психического состояния у работников БП индивидуально составил от 4,18 до 5,34. Как индивидуально, так и в целом по группам по данным САН разброс показателя интегрального психического состояния составил от 4,18 (умеренное состояние) до 5,34 (благоприятное состояние). У 98% работников отмечено удовлетворительное психическое состояние, что может свидетельствовать о хорошем и удовлетворительном качестве жизни. Однако в основной группе со стажем работы 5-10 лет выявлено умеренное снижение по шкале «самочувствие».

Таким образом, как индивидуально, так и в целом по группам сравнения отмечено умеренное и благоприятное состояния работников БП по отдельным составляющим и по интегральному показателю, что свидетельствует о достаточно хорошем качестве их жизни. В основной группе работников со стажем работы от 5 до 10 лет выявлено умеренное снижение по шкале «самочувствие», что может свидетельствовать о неполной адаптации работников к трудовому процессу, что может служить основанием для создания и посещения данными работниками кабинетов психологической разгрузки.

Проведение исследования позволяет провести индивидуальную оценку состояния работника и тем самым при необходимости своевременно назначить профилактические мероприятия, что может значительно улучшить состояние психического здоровья, предупредить психосоматическую заболеваемость и избежать затрат на лечение.

Анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности работников

На основании сравнения основных показателей в целом по группам установлено, что число случаев ЗВУТ на 100 работающих по всем нозологическим формам в основной группе значимо не отличалось от аналогичного показателя в группе сравнения. Однако чис-

ло дней на 100 работающих в основной группе ($204,3 \pm 1,8$ дней) больше, чем в группе сравнения ($189,3 \pm 5,14$ дней; $t=2,56$, $p<0,05$). Последнее различие обусловлено большей средней длительностью случая (СДС) в основной группе (6,6 дня), чем в группе сравнения (6,3 дня; $t=3,01$, $p<0,05$).

При сравнении числа случаев ЗВУТ на 100 работающих установлено, что уровень заболеваемости болезнями органов дыхания наиболее высок в возрастной подгруппе 25-30 лет и составляет $32,0 \pm 0,48$ случаев на 100 работающих. В группе сравнения в аналогичной возрастной подгруппе – $36,4 \pm 1,64$ случаев на 100 работающих. Различия между основной группой и группой сравнения не значимы. При этом стаж работы на предприятиях для данных групп составил 4,24 (2,44) для группы сравнения и 5,3 (2,3) лет для профессиональной группы работников, занятых в условиях воздействия производственного биологического фактора.

В возрастных подгруппах 45-49 лет у работников, занятых в условиях воздействия производственного биологического фактора, ЗВУТ значимо снижалась и определялась на уровне $24,3 \pm 0,33$ случаев на 100 работающих. Этот показатель имеет различия как с предыдущей возрастной подгруппой ($p<0,05$), так и с аналогичной возрастной подгруппой работников группы сравнения ($t=2,4$, $p<0,05$), у которых регистрировалось $28,1 \pm 1,34$ случаев на 100 работающих. При этом стаж в возрастной подгруппе 45-49 лет составил в основной группе 20,0 (9,2) лет, в группе сравнения 18,0 (7,4) лет.

Далее с увеличением возраста работников в обеих группах ЗВУТ имеет тенденцию к снижению. Сравнительный анализ ЗВУТ болезнями органов дыхания установил, что за период 2010-2012 гг. заболеваемость среди работников, занятых в условиях воздействия производственного биологического фактора, сравнима с заболеваемостью работников, не подвергающихся воздействию данного производственного фактора, и обусловлена общесредовыми влияниями. Проведение охранных мероприятий на рабочих местах и соответствующий уровень медицинского обеспечения позволили нивелировать влияние воздействия производственного биологического фактора на состояние дыхательной системы работников.

Заболевания острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей в среднем возникают в возрасте 35,2 (8,9) лет у работников основной группы при стаже работы в условиях воздействия производственного биологического фактора 10,7 (6,3) лет. В группе сравнения эти заболевания в среднем диагностировались в более старшем возрасте – в 38,8 (10,5) лет ($p<0,05$). Наиболее часто болеют работники, занятые в условиях воздействия производственного биологического фактора, в возрасте 25 лет при стаже 2,5 лет. Медиана данных приходится на возраст 34 лет и стаж 7 лет. После этих точек происходит снижение показателя. Расчеты показали, что 50% всех случаев ЗВУТ острыми респираторными инфекциями приходится на возрастную подгруппу от 25 до 34 лет и стаж работы занятых в условиях воздействия производственного биологического фактора от 3 до 10 лет.

В структуре случаев ЗВУТ болезнями органов дыхания на грипп приходится 18,6% у работников, занятых в условиях воздействия производственного биологического фактора, и 14,8% у работников группы сравнения. В целом, за исследуемый период установлены значимые различия между группами по данному показателю ($p<0,05$). Наиболее часто гриппом болеют малостажированные работники, занятые в условиях воздействия производственного биологического фактора. Это определяет показания для вакцинопрофилактики по гриппу среди данной категории работников в первую очередь. Анализ показателей заболеваемости пневмонией в основной группе и группе сравнения различия не выявил. Однако отмечается тенденция к росту заболеваемости данной нозологией.

Заболеваемость другими болезнями верхних дыхательных путей (в ф. 16-ВН объединены заболевания органов, которые расположены выше уровня бифуркации трахеи: вазомоторный и аллергический ринит, хронические синусит и тонзиллит, болезни гортани и трахеи и т.д.) у работников, занятых в условиях воздействия производственного биологического фактора, составляет 6,4% от всех случаев болезней органов дыхания. В группе сравнения за этот же период 2,1% от всех больничных листков по поводу болезней органов дыхания. Средний возраст заболевших в основной группе составил 32,1 (8,3) года, что

значимо меньше, чем в группе сравнения (38,2 (9,6), $p < 0,05$).

Заключение

Из полученных результатов вытекают следующие выводы:

1. Прескриптивно-иммунологическим анализом результатов углубленного обследования 92 работников 4 биотехнологических производств (гг. Минск, Бобруйск, Скидель) в сравнении с 147 лицами группы сравнения установлена высокая распространенность субъективных и объективных симптомов нарушений со стороны основных органов и систем, которая в 2,8-16 раз превышает аналогичную в группе сравнения ($p < 0,05-0,001$). У 67,6% обследованных работников отмечалась полисистемность и сочетанность симптомов функциональных нарушений и поражений, наиболее часто со стороны органов дыхания, опорно-двигательного аппарата, кожи, глаз.

2. Выявленные у работников биотехнологических производств нарушения здоровья в основном имели типичную и характерную аллергическую и иммунопатологическую направленность, полисистемность и сочетанность, регистрировались с высокой частотой уже у малостажированных лиц и возрастали с увеличением профессионального стажа, следовательно, являются производственно обусловленным, а критерием ведущего вредного действия микробного производственного фактора разных биотехнологических производств являются аллергические и иммунопатологические эффекты.

3. Не выявлены достоверные различия между величинами показателей функции дыхания в группах сравнения. Однако у работников биотехнологических производств основной группы при стаже работы более 15 лет без видимых клинических проявлений дыхательной недостаточности при проведении спирометрии определялась тенденция к наличию начальных изменений функции внешнего дыхания, проявляющихся подпороговыми изменениями ОФВ₁. Выявленные рестриктивные изменения в бронхах работников в стажевой группе более 15 лет могут приводить к поражению легочной паренхимы с дальнейшим развитием эмфиземы легких и другим морфологическим изменениям, кото-

рые способствуют развитию скрытой легочной недостаточности и нарушению кровообращения в легких.

4. Как индивидуально, так и в целом по стаже-возрастным группам отмечено умеренное и благоприятное состояние работников биотехнологических производств по отдельным составляющим и по интегральному показателю субъективной оценки функционального состояния здоровья, что свидетельствует о довольно хорошем качестве жизни работников биотехнологических производств. Однако у работников со стажем работы от 5 до 10 лет выявлено умеренное снижение оценки по шкале «самочувствие», что может свидетельствовать о не полной адаптации работников к трудовому процессу и служит основанием для создания и посещения данными работниками групп психологической разгрузки.

5. Количество дней нетрудоспособности по болезням на 100 работающих в основной группе, подвергающейся воздействию производственного биологического фактора, достоверно больше, чем в группе сравнения, что обусловлено большей средней длительностью случая ($p < 0,05$), тогда как по количеству случаев ЗВУТ в основной группе и группе сравнения на 100 работников различия не существенны.

6. Уровень заболеваемости с ВУТ болезнями органов дыхания наиболее высокий в возрастной подгруппе работников 25-30 лет и составляет $32,0 \pm 0,48$ случаев на 100 работающих. Наиболее часто болеют работники, занятые в условиях воздействия производственного биологического фактора, острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей в возрасте 25 лет при стаже 2,5 лет, тогда как в группе сравнения эти заболевания диагностируются чаще в более старшем возрасте – в 38,8 (10,5) лет ($p < 0,05$).

7. Наиболее часто гриппом болеют малостажированные работники, занятые в условиях воздействия производственного биологического фактора, что определяет первоочередные показания для вакцинопрофилактики гриппа среди данной категории работников.

8. Заболеваемость другими болезнями верхних дыхательных путей у работников, занятых в условиях воздействия производственного биологического фактора, составляет 6,4%

от всех случаев болезней органов дыхания, что значительно выше, чем в группе сравнения за этот же период (2,1%, $p < 0,05$), при более низком среднем возрасте заболевших в основной группе.

9. Для обеспечения безопасного обращения микроорганизмов-продуцентов и биопрепаратов на их основе актуально и необходимо усовершенствовать и разработать современную систему ранней диагностики и медицинской профилактики профессиональных и производственно обусловленных заболеваний у работников биотехнологических производств.

Литература

1. Бондаренко, Н.В. Состояние и перспективы развития биологического метода защиты растений в СССР / Н.В. Бондаренко, К.Е. Воронин, Ш.М. Гринберг // С.-х. биология – 1979, – Т. 14, № 6 – С. 675–682.
2. Мурза, В. И. К вопросу о патогенности и санитарно-гигиенических условиях производства энтобактерина / В. И. Мурза // Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений. – М. : Медицина, 1973. – Вып. 10. – С. 161–165.
3. Гарасько, Е. В. Проблемы биобезопасности работающих / Е. В. Гарасько // Современное состояние российской биотехнологии : материалы науч.-практ. конф. – М., 2003. – С. 16.
4. Карпова, Н. И. Медико-биологические и гигиенические проблемы производства белково-витаминных концентратов / Н. И. Карпова, Н. П. Сетко. – Л., 1980. – С. 57–59.
5. Артамонова, В. Г. Современные аспекты профилактики бронхолегочной патологии у работающих в биотехнологическом производстве / В. Г. Артамонова, Н. Н. Свитина // Гигиена труда и проф. заболевания. – 1991. – № 3. – С. 33–34.
6. Дерматомикозы у рабочих предприятий микробиологической промышленности / И. В. Кормильцева [и др.] // Гигиена труда и проф. заболевания. – 1992. – № 2. – С. 14–16.
7. Шлейкин, А. Г. Патогенетические аспекты диагностики и профилактики патологических состояний, вызываемых продуктами микробиологического синтеза / А. Г. Шлейкин // Гигиена и санитария. – 1990. – № 8. – С. 45–48.
8. Петров, Р. В. Клиническая долабораторная диагностика иммунологической недостаточности в системе массовых иммунологических обследований населения / Р. В. Петров, И. В. Орадовская // Материалы Всесоюзной конференции «Методология, организация и итоги массовых иммунологических обследований». – Ангарск, 1987. – С. 215–234.
9. Варенин, В.А. Анамнестический метод изучения причинно-следственных связей между состоянием общественного здоровья, производственными, экологическими и социальными факторами / В.А. Варенин, Г.А. Сорокин, В.П. Плеханов // Медицина труда и пром. экология. – 1995. – № 11. – С. 40–42.
10. Бурмак, Ю. Г. Механизмы развития заболеваний внутренних органов у рабочих коксохимического производства и возможные пути их профилактики : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.05 / Ю. Г. Бурмак. – СПб., 1996. – 34 с.
11. Оценка функции легких при заболеваниях дыхательной системы / под ред. Я. Ковальского, А. Козёвского, Л. Радвана. – Варшава : Институт туберкулеза и болезней легких в Варшаве, 2008. – 428 с.
12. Хайтов, Р. М. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение / Р. М. Хайтов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 1999. – № 1. – С. 14–17.
13. Шевляков, В.В. Принципы и подходы профилактики профаллергозов путем целенаправленного профотбора на алергоопасные работы / В.В. Шевляков // Экологическое моделирование и оптимизация в условиях техногенеза: тез. докл. 1 Междунар. конф. – Солигорск, 1996. – С. 78–79. Сассон, А. Биотехнология: свершения и надежды / А. Сассон. – М. : Мир, 1987. – 412 с.
14. Показатели иммунологической резистентности кожи и слизистых оболочек носоглотки в оценке состояния здоровья и качества производственной среды при массовых обследованиях рабочих / Н.А. Ивко [и др.] // Современные проблемы инфекционной патологии человека (эпидемиология, клиника, микробиология, вирусология, иммунология): тез. докл. I итог. науч.-практ. конф. – Минск, 1998. – С. 210–211.
15. Панкова, В. Б. Актуальные проблемы профпатологии на современном этапе / В. Б. Панкова // Гигиена труда и проф. заболевания. – 1990. – № 7. – С. 1–5.
16. Новиков, Д. К. Клиническая алергология : справ. пособие / Д. К. Новиков. – Минск : Вышэйшая школа, 1991. – 511 с.
17. Брусиловский, Е. С. Диагностика алергических заболеваний системы пищеварения химической этиологии / Е. С. Брусиловский // Профессиональные алергозы : семинар. – Рига, 1976. – С. 38–42.
18. Абрамов, В. В. Интеграция иммунной и нервной систем / В. В. Абрамов // Иммунология. – 1999. – № 3. – С. 62–64.

19. Герасимова, М. М. Обоснование необходимости внесения в список профессиональных заболеваний аллергических васкулитов, обусловленных воздействием антибиотиков / М. М. Герасимова // Гигиена труда и проф. заболевания. – 1990. – № 8. – С. 19-24.
20. Адо, А. Д. Общая аллергология : (руководство для врачей) / А. Д. Адо. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 1978. – 463 с.
21. Экзогенный аллергический альвеолит / под ред. А. Г. Хоменко, С. Т. Мюллера, Г. В. Шиллинга. – М. : Медицина, 1987. – 272 с.
22. Ярыгин, Н. Е. Системные аллергические васкулиты / Н. Е. Ярыгин, В. А. Насонова, Р. Н. Потехина. – М. : Медицина, 1980. – 328 с.
23. Израйлет, Л. И. Профессиональная патология при воздействии антибиотиков в производственных условиях (Олеандомицин, нистатин, гризеофульвин, тетрациклин, биовит) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 756 / Л. И. Израйлет. – М., 1970. – 38 с.
24. Пыцкий, В. И. Аллергические заболевания / В. И. Пыцкий, Н. В. Адрианова, А. В. Артомасова. – М., 1984. – 272 с.

*Поступила 01.08.2014 г.
Принята в печать 05.08.2014 г.*

Сведения об авторах:

Шевляков В.В. – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник РУП «Научно-практический центр гигиены»;

Филонюк В.А. – к.м.н., доцент, начальник отдела науки Министерства здравоохранения Республики Беларусь, ведущий научный сотрудник РУП «Научно-практический центр гигиены»;

Рыбина Т.М. – к.м.н., доцент, заведующая клинической лабораторией профпатологии РУП «Научно-практический центр гигиены»;

Чернышова Е.В. – к.м.н., старший научный сотрудник РУП «Научно-практический центр гигиены»;

Кардаш О.Ф. – к.м.н., старший научный сотрудник РУП «Научно-практический центр гигиены»;

Эрм Г.И. – к.б.н., ведущий научный сотрудник РУП «Научно-практический центр гигиены»;

Буйницкая А.В. – научный сотрудник РУП «Научно-практический центр гигиены»;

Студеничник Т.С. – младший научный сотрудник РУП «Научно-практический центр гигиены».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220012, г.Минск, ул.Академическая, 8, РУП «Научно-практический центр гигиены». E-mail: nauka_fil@belcmt.by, тел.раб.: +375 (17) 222-70-83 – Филонюк Василий Алексеевич.

ТРЕВОГА И ДЕПРЕССИЯ У ПАЦИЕНТОВ В ХИРУРГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

ФОМИН А.В.*, КИРПИЧЕНКО А.А.*, ФОМИН Ф.А.**

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

**УЗ «Витебский областной клинический центр психиатрии и наркологии», Республика Беларусь

Резюме.

В результате клинико-психологического обследования 54 пациентов, находившихся на лечении по поводу острого холецистита, до операций выявлено достоверное повышение уровня тревоги и депрессии с преобладанием по когнитивно-аффективной шкале. У 80,6% пациентов тревога высокой и средней степени сочеталась с депрессией. Факторами риска высокого уровня тревоги и депрессии являлись травматичность вмешательства, возраст, сопутствующие заболевания, социальный статус пациента. После операции сочетание тревоги с депрессией отмечено у 44,4% пациентов. Снижение уровня депрессии преимущественно происходило за счёт когнитивно-эмоционального компонента. Уровень депрессии после аппендэктомии у женщин был достоверно ниже, чем после холецистэктомии, достоверно ниже были показатели по когнитивно-аффективной субшкале и по субшкале соматических проявлений депрессии. Уровень тревоги у пациентов после аппендэктомии был тоже несколько ниже, чем после холецистэктомии. Полученные данные свидетельствуют о неполном восстановлении аффективной сферы пациентов после проведения радикального оперативного лечения. Результаты исследования обосновывают разработку комплекса реабилитационных мероприятий для пациентов до операции и в послеоперационном периоде проведением психотерапевтической и медикаментозной коррекции расстройств аффективного спектра.

Ключевые слова: тревога, депрессия.

Abstract.

As a result of the clinical and psychological examination of 54 patients treated for acute cholecystitis before surgical management a significant increase in the level of their anxiety and depression with predominance on the cognitive and affective scale has been found out, 80,6% of patients had anxiety ranging from high to medium degree which was associated with depression. Risk factors for a high level of anxiety and depression were the traumatism resulting from the surgery, age, comorbidity, and the social status of a patient. After surgical intervention anxiety combined with depression was observed in 44,4% of patients. The reduction of depression level occurred primarily due to the cognitive and emotional component. The level of depression in female patients after appendectomy was significantly lower than in those after cholecystectomy, the indices on the cognitive and affective subscale and the subscale of somatic manifestations of depression were reliably lower as well. The anxiety level in patients after appendectomy was also somewhat lower than in those after cholecystectomy. The received data testify to the incomplete recovery of the affective zone in patients after conducted radical surgical treatment. The results of the study justify the development of rehabilitation measures complex for patients before surgery and in the postoperative period for psychological and medicinal treatment of the affective spectrum disorders.

Key words: anxiety, depression.

В экономически развитых странах распространенность желчнокаменной болезни достигает 40%. В связи с этим операции на желчном пузыре наряду с аппендэктомией занимают первые места по частоте вмешательств

на органах брюшной полости. Достаточно высокая частота осложнённых форм заболевания, а также отсутствие выраженной тенденции в снижении частоты послеоперационных осложнений 4,6-9,4% требуют совершенство-

вания методов повышения резистентности организма [1-5].

Психосоматические и соматопсихические нарушения являются широко распространенным дезадаптивным феноменом, который встречается в популяции в 20-50% случаев и наиболее часто своим аффективным компонентом имеет тревожные расстройства. Психические факторы способны изменять клиническую картину патологического процесса, создавать коммуникативные проблемы, формировать неадекватные реакции на болезнь и нарушения как дискинезия желчевыводящих путей, синдром раздражённой кишки и другие [6-9].

В норме тревога - естественная первичная реакция на стресс. Непатологические формы тревоги характеризуются проявлениями озабоченности реальной жизненной ситуацией, хотя далеко не всегда при этом звучат жалобы на тревогу. Тревогу разделяют на когнитивную при минимальной выраженности вегетативных расстройств и соматическую, характеризующуюся преимущественно преобладанием вегетативных кризов, болевых ощущений и функциональных расстройств. Тревожное беспокойство, как правило, не отличается продолжительностью и исчезает при разрешении ситуации под влиянием рационального переосмысления или под влиянием разъяснений. Тревога как патологическое состояние может иметь различную природу [10, 11].

Депрессия - это психическое расстройство, характеризующееся триадой: снижением настроения и утратой способности переживать радость, нарушениями мышления (негативные суждения, пессимистический взгляд на происходящее и т.д.), двигательной заторможенностью. При депрессии снижена самооценка, наблюдается потеря интереса к жизни и привычной деятельности. Депрессия порой возникает при чрезмерной нагрузке мозга в результате стресса, в основе которого могут лежать как физиологические, так и психосоциальные факторы. Реактивная депрессия развивается как реакция на некое внешнее событие, ситуацию [10, 12, 13].

Депрессивные состояния обеспечивают более тяжёлую и глубокую симптоматику соматического заболевания, его затяжное течение, плохой эффект терапии [11, 14].

Понятия тревоги и депрессии между собой тесно связаны. Тревога выступает значимым признаком депрессии. Личностная тревожность выступает как реакция на воображаемую опасность, что провоцирует эмоциональное истощение, психосоматические заболевания, неудовлетворённость собой и как следствие - более тяжёлое течение заболевания, развитие осложнений и снижение качества жизни. Тревога и депрессия являются вторым по распространённости в общей медицинской сети состоянием после гипертонической болезни. По прогнозам ВОЗ к 2020 г. тревога и депрессия будут занимать второе место после ишемической болезни сердца (ИБС) среди основных заболеваний, приводящих к инвалидности.

Считается, что 24-46% лиц с соматической патологией в стационаре и 68% пациентов амбулаторной сети страдают тревожно-депрессивной симптоматикой. Сочетание тревожной и депрессивной симптоматики формирует более сложные синдромы, часто утяжеляющие течение основного заболевания, например, имеет рост количества суицидальных попыток до 19,8%. Пациенты с сочетанными синдромами слабее реагируют на терапию, чем лица, страдающие одним из этих расстройств. Причинами низкой выявляемости тревожно-депрессивных расстройств в общей практике можно считать страх социальной стигматизации, приводящей к отказу от специализированной помощи. Также важными причинами являются доминирующее осознание соматических симптомов и вытеснение психической симптоматики, высокая коморбидность с психическими заболеваниями, особенность коммуникации «врач-пациент», не затрагивающая душевные и социальные проблемы, недостаточная информированность о психических расстройствах с превалированием биологического подхода к пациенту. Отсутствие должного и эффективного лечения ведёт к хронизации тревоги, депрессии, ухудшению качества жизни и снижению её продолжительности.

Для диагностики тревожно-депрессивного расстройства специалисты используют данные беседы с пациентом, наблюдение в динамике. Вспомогательную роль могут играть специальные психологические тесты, их трактовку должен выполнять психолог, оконча-

тельное же право постановки диагноза принадлежит психиатру, психотерапевту [10, 11, 12, 14].

В связи с осознанием факта заболевания, его длительностью, выраженностью клинических проявлений и ограничениями, налагаемыми соматическим страданием, формируются вторичные (нозогенные) депрессии. Многие исследователи отмечают необходимость повышения качества жизни пациентов, как решающего фактора терапии тревожных и депрессивных состояний и восстановления комплайенса между пациентом и врачом. Это требует анализа связи процессов, происходящих при соматических заболеваниях и операциях с уровнем тревоги и депрессии.

Цель исследования – повышение эффективности лечения и послеоперационной реабилитации пациентов, страдающих желчнокаменной болезнью при наличии сопутствующих расстройств аффективного спектра.

Методы

Выполнено клинико-психологическое обследование 54 пациентов, оперированных по поводу острых хирургических заболеваний органов брюшной полости и находившихся на лечении в УЗ «БСМП» г. Витебска. Желчнокаменная болезнь (ЖКБ), острый калькулёзный холецистит были у 31 женщины, средний возраст 49,8 лет (42,0;60,0). Аппендэктомия выполнена 23 пациентам. Мужчин было 9, средний возраст 38,6 лет (25,0;47,0), женщин 14, средний возраст 40,8 лет (27,5;54,0). Контрольную группу составили 9 женщин средний возраст 40,7 лет (35,0;49,0). Тестовое исследование уровня тревоги и депрессии было выполнено в контрольной группе 9 клинически здоровых женщин со средним образованием, не находившихся на момент обследования на стационарном лечении. Группы пациентов по возрасту достоверно между собой не отличались ($p \geq 0,05$).

Для оценки уровня тревожности применён тест Тейлора, для оценки уровня депрессии - шкала депрессии Бека. Психологическое тестовое исследование пациентов с ЖКБ проведено на вторые сутки пребывания в стационаре ($n=31$) и в динамике на 5-е сутки после операции ($n=27$). После аппендэктомии пациенты обследованы на 2 - 3 сутки. В динамике

анализированы клинические данные и анамнез. Пациенты включены в исследование методом случайной выборки и при их согласии.

Тест тревоги Тейлора (в адаптации Т.А. Немчинова и В.Г. Норакидзе 1975 г.) состоит из 60 вопросов, заполняется пациентом самостоятельно, что занимает примерно 20–25 минут. Уровень тревоги в 40–50 баллов рассматривается как показатель очень высокого уровня тревоги; 26–40 баллов - свидетельствует о высоком уровне тревоги; 16–25 баллов - о среднем уровне; 15 баллов и ниже – о низком уровне тревоги.

Шкала депрессии Бека предложена в 1961 г. Для анализа депрессии и разработана на основе клинических наблюдений, позволивших выявить ограниченный набор наиболее релевантных и значимых симптомов депрессии и наиболее часто предъявляемых пациентами жалоб. Опросник, включает 21 категорию симптомов и аттитюдов (жалоб): грусть (sadness), пессимизм (pessimism), чувство провала (sense of failure), неудовлетворенность (dissatisfaction), вина (guilt), чувство кары (sense of punishment), неприязнь к себе (self-dislike), самообвинения (self-accusations), суицидальные мысли (suicidal ideation), периоды плача (crying spells), раздражительность (irritability), уход от контактов с другими (social withdrawal), нерешительность (indecision), искаженный образ тела (distorted body image), застой в работе (work inhibition), нарушение сна (sleep disturbance), быстрая утомляемость (fatigability), потеря аппетита (loss of appetite), потеря веса (weight loss), озабоченность соматическими симптомами (somatic preoccupation) и утрата либидо (loss of libido). Опросник так же выдается пациенту на руки и заполняется самостоятельно в течение 10 минут. При интерпретации данных учитывается суммарный балл по всем категориям: 0-9 отсутствие у пациента депрессии, 10-19 умеренная, 20-29 выраженная, 30 и более – тяжёлая депрессия.

Пункты 1-13 шкалы депрессии - когнитивно-аффективная субшкала (С-А)

Пункты 14-21 - субшкала соматических проявлений депрессии (S-P) [6, 11].

Социальный статус анализировали у 26 пациентов с желчнокаменной болезнью, среднее и незаконченное среднее образование было у 8 пациенток, среднее специальное у 10, высшее образование было у 8 пациентов (30,8%).

В анамнезе у всех пациентов были простудные заболевания.

Одно сопутствующее заболевание выявлено у 6 пациентов, два у 8, три и более у 7 пациентов (26,9%), отсутствовали - у 5 пациентов. Из сопутствующих заболеваний на первом месте по частоте были артериальная гипертензия (21), ишемическая болезнь сердца (8), у лиц, имеющих 3 и более сопутствующих заболеваний – сахарный диабет. Статистический анализ данных исследования проведен при помощи компьютерной программы Statistica 10. Приведены средние значения данных, верхняя и нижняя квартиль. Для оценки достоверности различий использовали непараметрические критерии Манна Уитни для сравнения одинаковых показателей в разных группах и критерий Вилкоксона для оценки показателей в одной группе в динамике. Достоверно значимым считалось различие показателей при коэффициенте $p \leq 0,05$.

Результаты

При анализе тревога у пациентов с ЖКБ составляла 23,9 балла (19,0;30,0), и была достоверно выше, чем в контрольной группе. После операции уровень тревоги в группе 22,4 балла (20,0; 28,0) был достоверно ниже по отношению к результатам обследования пациентов до операции ($p \leq 0,005$). При сравнении уровень тревоги после операции достоверно не отличался от показателей в контрольной группе. Высокая и средней степени тревога до операции была у 25 пациенток (80,6%) случаев, после операции она оставалась повышенной у 21 (77,8%). В динамике у 15 женщин уровень тревоги снизился, у 8 повысился и у 3 остался на прежнем уровне.

Депрессия при поступлении у пациенток с желчнокаменной болезнью составляла 14,4(7,0;17,0) балла, что было достоверно выше, чем в контрольной группе. Были достоверно повышены по отношению к контрольной группе показатели по когнитивно-аффективной субшкале (С-А) до 7,7(4,0;10,0) баллов и имелась тенденция к повышению по субшкале соматических проявлений депрессии ($p \leq 0,1$). Когнитивно-аффективные проявления преобладали у 17 женщин, соматические проявления - у 11, и в 3 случаях они имели равное влияние. До операции депрессия разной степени отме-

чена у 20 пациенток (64,5%). После операции отмечено достоверное снижение уровня депрессии до 12,4 (4,0;19,0) баллов ($p \leq 0,05$), по отношению к данным до операции. Вместе с тем показатели по субшкале соматических проявлений депрессии достоверно после операции не снизились, оставались повышенными и по отношению к данным в контрольной группе. Депрессия разной степени после операции оставалась повышенной у 14 (51,9%) пациентов.

Снижение уровня депрессии преимущественно происходило за счёт когнитивно-эмоционального компонента. В динамике снижение уровня депрессии по абсолютным числам в баллах отмечено у 8 пациентов (28,6%), повышение у 4 пациентов и уровень депрессии не изменился у 15 (53,6%) пациентов. До оперативного лечения тревога высокой и средней степени сочеталась с депрессией у 25 пациенток (80,6%). Сочетание тревоги высокой и средней степени с депрессией после операции сохранялось у 12 (44,4%).

При анализе уровня тревоги и депрессии до операции у лиц разного возраста (табл. 1) установлено, что у женщин в возрасте до 45 лет тревога была повышена до 23,7 балла (19,0;30,0). Низкая тревога была у 3 (33,3%), высокая у 5 (55,6%) ($p \geq 0,05$). После операции уровень тревоги 21,5 балла (18,0;27,0). До операции и после вмешательства уровень депрессии от нормы не отличался. Достоверного снижения уровня тревоги и депрессии в динамике не выявлено. В группе женщин 45-60 лет отмечен достоверно более высокий уровень тревоги до операции и после неё ($p \leq 0,05$). Высокий уровень тревоги до операции был у 7 (58,3%) пациентов, после операции высокий уровень тревоги оставался у 5 (50%) пациентов. Отмечен достоверно более высокий уровень депрессии до операции по отношению к контрольной группе. Депрессия была у 9 (75%) до операции и 4 (40%) после вмешательства. У лиц старше 60 лет уровень тревоги и депрессии достоверно от нормы не отличались. Тревога высокой и средней степени до операции была у 7 (70%) пациенток, после операции у 6 (75%), Депрессия была отмечена до операции у 6(60%) после операции у 5 (55,6%).

У пациентов, которым выполнена открытая холецистэктомия, отмечено снижение тревоги с 23,2(20,0;30,0) до 22,5(22,0;26,0)

Таблица 1 – Показатели тревоги и депрессии у пациенток с желчнокаменной болезнью в разных возрастных группах

Показатели	Уровень тревоги и депрессии в возрастных группах		
	15-44 года (n=9)	45-59 лет (n=12)	60 лет и старше (n=10)
Депрессия до операции	13,9 (8,0;18,0)	13,8 (9,0;17,0)*	15,5 (6,0;17,0)
Депрессия после операции	15,8 (8,0;22,0)	8,5 (4,0;14,0)	13,8 (4,0;20,0)
Тревога до операции	23,7 (19,0;30,0)	26,0 (22,0;30,0)*	21,7 (14,0;27,0)
Тревога после операции	21,5 (18,0;27,0)	23,7 (22,0;27,0)*	21,7 (19,0;28,0)

Примечание: * – достоверно при $p \leq 0,05$ по отношению к показателям пациентов контрольной группы.

баллов, достоверно эти показатели от уровня депрессии у лиц контрольной группе не отличались. До операции и после вмешательства тревога была повышена у 5 (83,3%) пациентов. Уровень депрессии у пациенток данной группы увеличился с 17,3(11,0;17,0) до 18,2 (10,0;24,0) ($p \leq 0,05$). Депрессия стала достоверно выше по отношению к показателям в контрольной группе. Депрессия после операции у была у 4 (66,7%) пациентов. После традиционной холецистэктомии повышение уровня депрессии отмечено у 66,6% пациенток, а после лапароскопической холецистэктомии у 19,4% пациенток.

У пациенток, которым выполнена лапароскопическая холецистэктомия, тревога снизилась с 24,8 (20,0;30,0) ($p \leq 0,05$) до 21,0 (20,0;28,0) балла, депрессия снизилась с 14,1 балла (7,0;17,0) до 10,8 (4,0;15,0) ($p \geq 0,05$) по отношению к показателям лиц контрольной группы. Тревога высокой и средней степени до операции была у 10 (87%) пациентов, после операции у 16 (84,2%). Депрессия после операции у 10 (50%).

После аппендэктомии у женщин тревога была 18,0 баллов (8,0;25,0), депрессия 5,4 балла (4,0;7,0), у мужчин тревога 19,7баллов (15,0;25,0) депрессия 6,7баллов (1,0;10,0). Показатели тревоги и депрессии достоверно не отличались от показателей в контрольной группе. Тревога высокой и средней степени у мужчин была в 6 случаях (66,7%), у женщин - в 8 случаях (57,1%). Субклинический уровень депрессии был у 2 мужчин (22,2%) и у 1 женщины 7,7%. Различие этих показателей было недостоверно.

Уровень депрессии после аппендэктомии у женщин был достоверно ниже, чем после холецистэктомии, достоверно ниже были показатели по когнитивно-аффективной субшка-

ле и по субшкале соматических проявлений депрессии($p \leq 0,05$). Уровень тревоги у пациенток после аппендэктомии был тоже несколько ниже, чем после холецистэктомии.

По длительности лечения после холецистэктомии выделены 2 группы пациентов – с лечением до 11 суток (n= 12) и с лечением 12 суток и более (n=7). Уровень депрессии до и после операции достоверно не отличались от показателей у лиц контрольной группы. Уровень депрессии до операции 17,1 (7,0;27,0) баллов и после неё 15,2 (9,0;15,0) у лиц с длительным лечением имел тенденцию к повышению $p \leq 0,1$. У пациентов достоверно преобладал соматический компонент депрессии. При стандартных сроках лечения уровень депрессии до операции 15,6 (7,0;17,5) и после операции 12,8 (5,0;19,5) достоверно от нормы не отличался.

Тревога до операции у лиц с длительным лечением также имела тенденцию к повышению 24,6 (20,5;30,5) после операции достоверно от показателей в контрольной группе она не отличалась. У пациентов с благоприятным течением послеоперационного периода тревога до и после операции не повышалась.

При сравнении тревоги и депрессии у женщин с разным уровнем образования установлено, что по отношению к пациентам контрольной группы был повышен только уровень депрессии у пациентов со средним образованием (табл. 2), вместе с тем уровень тревоги был выше среднего у 6 из 8 пациентов с высшим образованием у 9 из 10 со средним специальным и у 6 из 8 со средним. Уровень депрессии до операции был повышен у 6 пациентов с высшим образованием, 7 со средним специальным и у 4 со средним. В динамике у пациентов с высшим образованием отмечено снижение тревоги и депрессии в 71% случаев, снижение тревоги и де-

Таблица 2 – Показатели уровня тревоги и депрессии до оперативного вмешательства у лиц с разным уровнем образования

Образование	Показатели в баллах			
	Число наблюдений	Возраст (годы)	Уровень тревоги (баллы)	Уровень депрессии (баллы)
Высшее образование	8	52,8 (44,0;62,0)	22,9 (20,5;27,0)	14,1 (7,0;15,5)
Среднее специальное	10	52,3 (50,0;56,5)	22,3 (14,0;33,0)	14,9 (11,0;17,0)*
Среднее полное и неполное	8	49,3 (42,0;57,0)	24,1 (18,5;29,0)	15,4 (4,0;18,0)

Примечание: * – достоверно при $p \leq 0,05$, по отношению к показателям пациентов контрольной группы.

прессии в 75% случаев у лиц со средним специальным образованием, снижение тревоги в 25% случаев и снижение депрессии в 50% у лиц со средним образованием.

Возраст пациентов, имевших не более двух сопутствующих заболеваний – 48,8 (42,0;60,0) лет. Уровень тревоги в этой группе 27,3 (25,0;31,0) баллов ($p \leq 0,05$), уровень депрессии 20,1 баллов (14,0;22,0) ($p \leq 0,05$). Эти показатели были достоверно выше, чем в контрольной группе. У лиц, имевших три и более сопутствующих заболевания, показатели тревоги и депрессии достоверно от нормы не отличались. Тревога 21,0 (13,0;27,0), депрессия 10,7 (6,0;17,0) ($p \geq 0,05$). Возраст этих пациенток составил 57,9 (50,0;66,0) лет.

Обсуждение

Безусловно, для получения наиболее достоверной информации об уровне тревоги и депрессии у пациентов до оперативного вмешательства и в динамике лечебного процесса наиболее достоверным является интервью со специалистом-психологом. Применение валидизированных методов психологического тестового исследования позволяет выявить тенденции характерные для группы. Определение уровня тревоги не является обязательным в алгоритме обследования пациентов. Вместе с тем полученные данные дают основание углублённого анализа выявленных тенденций и разработки стратегии оптимизации предоперационной подготовки и ведения послеоперационного периода.

В результате выполненного анализа установлено, что пациенты в хирургическом

стационаре испытывают определённый уровень тревоги и депрессии. После проведения радикального оперативного лечения восстановлении аффективной сферы пациентов было неполным.

Уровень тревоги и депрессии более высокий у пациентов с сопутствующими болезнями, более травматичным вмешательством, с увеличением длительности лечения, что даёт основание выделить группы риска по развитию у пациентов аффективных нарушений. Вместе с тем, у лиц, имевших в анамнезе три и более сопутствующих заболевания до операции, выявлен достоверно меньший уровень тревоги и депрессии, чем у пациентов с меньшим числом сопутствующих заболеваний, что вероятно обусловлено особенностями процессов адаптации.

Заключение

У пациентов, поступивших для оперативного лечения по поводу желчнокаменной болезни, выявлено достоверное повышение уровня тревоги и депрессии с преобладанием по когнитивно-аффективной шкале. До оперативного лечения у 80,6% пациентов тревога высокой и средней степени сочеталась с депрессией. После операции сочетание тревоги с депрессией отмечено у 44,4% пациентов. Факторами риска высокого уровня тревоги и депрессии могут являться травматичность вмешательства, возраст, сопутствующие заболевания, социальный статус пациента.

Наличие высокого уровня тревоги и депрессии у пациентов, страдающих желчнокаменной болезнью, целесообразно учитывать

при разработке комплекса реабилитационных мероприятий до операции и в послеоперационном периоде для проведения психотерапевтической и медикаментозной коррекции расстройств аффективного спектра.

Литература

1. Хирургическая тактика при остром холецистите и холедохолитиазе, осложнённом механической желтухой у больных пожилого и старческого возраста / Б. С. Брискин [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2008. – Т. 13, № 3. – С. 15-19.
2. Ковалев, А. И. Постхолецистэктомический синдром: причины и тактика хирургического лечения / А. И. Ковалев, А. А. Соколов, А. Ю. Аккуратова // *Новости хирургии*. – 2011. – Т. 19, № 1. – С. 16-21.
3. Тимербулатов, В. М. К дискуссии о лечебной тактике при остром аппендиците / В. М. Тимербулатов, М. В. Тимербулатов // *Хирургия*. – 2014. – № 4. – С. 20-22.
4. Fatigue in patients with primary sclerosing cholangitis / E. Björnsson [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2004 Oct. – Vol. 39, N 10. – P. 961-968.
5. Tiny cystine stones in the gallbladder of a patient with cholecystolithiasis complicating acute cholecystitis: a case report / T. Qiao [et al.] // *European Journal of Medecal Research*. – 2012 Mar. – Vol. 17. – P. 6.
6. Антонышева, О. В. Неблагоприятные события у пациентов с артериальной гипертензией II степени с разным уровнем тревоги, депрессии и когнитивными нарушениями / О. В. Антонышева // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 92-99.
7. Кострова, Е. М. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших лапароскопическую холецистэктомию, с учётом показателей деформируемости и резистентности эритроцитов / Е. М. Кострова // *Медицина*. – 2009. – № 4. – С. 83-86.
8. Фомин, А. В. Психологические особенности и внутренняя картина болезни при хроническом холецистите / А. В. Фомин, А. Н. Косинец // *Медицинская помощь*. – 2006. – № 6. – С. 22-24.
9. Chronic psychological and functional sequelae after emergent hand surgery / T. Richards [et al.] // *J. Hand. Surg. Am.* – 2011 Oct. – Vol. 36, N 10. – P. 1663-1668.
10. Евстигнеев, Р. А. Распознавание и лечение тревожных расстройств в общемедицинской практике : метод. рекомендации / Р. А. Евстигнеев. – Мн. : МЗ РБ, 1998. – 27 с.
11. Михайлова, Н. М. Тревога при психических нарушениях непсихотического уровня / Н. М. Михайлова, Т. М. Сиряченко // *Русский медицинский журнал*. – 2006. – Т. 14, № 15. – С. 8-11.
12. Тарасевич, Е. В. Связь тревоги и депрессии с общесоматическими заболеваниями / Е. В. Тарасевич // *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. – 2012. – № 2. – С. 123-130.
13. An inventory for measuring depression / A. T. Beck [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 1961 Jun. – Vol. 4. – P. 561-571.
14. Малкина-Пых, И. Г. Экстремальные ситуации / И. Г. Малкина-Пых. – М. : Эксмо, 2005. – 960 с.

Поступила 24.07.2014 г.

Принята в печать 05.08.2014 г.

Сведения об авторах:

Фомин А.В. – д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Кирпиченко А.А. – д.м.н., заведующий кафедрой психиатрии и наркологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Фомин Ф.А. – врач-ординатор УЗ «Витебский областной клинический центр психиатрии и наркологии».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра факультетской хирургии. E-mail: afomin_mail@mail.ru – Фомин Анатолий Викторович.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

РЕПРОДУКТИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ ЖЕНЩИН В УКРАИНЕ (СРЕЗ 2012 г.)

ТИМЧЕНКО О.И.*, ЛИНЧАК О.В.*, ПРОЦЮК О.В.**, МИКИТЕНКО Д.А.***, КОБА О.П.****,
СИЗОНЕНКО О.В.****, КАЧКО Г.А.*

*ГУ «Институт гигиены и медицинской экологии им. А.Н. Марзеева Национальной академии медицинских наук Украины», Украина

**Коммунальное учреждение «Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка», Украина

***Клиника репродуктивной медицины «Надия», Украина

****Областной центр антенатальной охраны плода и медицинской генетики областного медико-диагностического центра главного управления здравоохранения Черновицкой областной государственной администрации, Украина

Резюме.

Цель – оценка репродуктивного поведения женщин в Украине.

Материалы и методы. Первичными материалами служила отчетность МЗ Украины за 2012 г. Количество женщин и их распределение по возрасту взяты из данных официального сайта Государственной службы статистики Украины. Репродуктивное поведение женщин оценивали по: количеству родов; самопроизвольных выкидышей, медицинских (легальных) аборт при применении разных методов, медицинских (легальных) аборт при беременности сроком от 12 до 22 недель (по показаниям со стороны матери или плода); нахождению на учете в женских консультациях; применению гормональных контрацептивов или внутриматочных спиралей; наличию бесплодия. Рассчитывали удельный вес женщин. Разница при $p < 0,05$ считали достоверной.

Результаты. На учете в женских консультациях по причине беременности находились 8,23 % женщин. У 5,13 % женщин беременность закончилась родами; у 0,17 % женщин самопроизвольным выкидышем, в т.ч. у 72,49 % из них до 12 недель гестации; прерывали беременность медицинскими легальными абортами по желанию женщины, предотвращали ее с использованием внутриматочной спирали или гормональных контрацептивов 40,76 % женщин. 14,69 % новорожденных родилось больными или заболели в ранний неонатальный период, 0,86 % умерло в перинатальном периоде, 4,55 % среди рожденных живыми были недоношенными; 5,31 % имели массу до 2,5 кг, которая свидетельствует о сниженном уровне их адаптационных резервов, и в дальнейшем будет отображаться на их здоровье.

Заключение. Для определения возможных резервов повышения рождаемости необходимо дальнейшее рассмотрение репродуктивного поведения женщин в региональном разрезе.

Ключевые слова: бесплодие, невынашивание, контрацепция, новорожденные.

Abstract.

Objectives. To evaluate reproductive behavior of women in the Ukraine.

Material and methods. Official statements of Ministry of Public Health of the Ukraine served as primary materials. The information concerning the quantity of women and their age distribution was obtained from official web-site of State Statistics Service of the Ukraine. Reproductive behavior of women was assessed by the following parameters: the number of deliveries; miscarriages, legal abortions by different methods, legal abortions on pregnancy within 12-22 weeks (by indications on the part either of a mother or a fetus); monitoring in antenatal clinics; use of oral hormonal contraceptives or intrauterine spirals; infertility. Specific weight of women was calculated. The difference at $p < 0,05$ was considered to be reliable.

Results. Because of pregnancy 8,23% of women were monitored in antenatal clinics. Pregnancy outcomes were as follows: deliveries – 5,13%, spontaneous abortions – 0,17% (in 72,49% out of them the period of gestation was up to 12 weeks). Pregnancy was either terminated by legal abortions or prevented (by means of oral contraceptives or intrauterine spirals) in 40,76% of women. 14,69% of children were born sick or fell ill during early neonatal period, 0,86 % died during perinatal period, 4,55% of alive-born children were premature, 5,31% weighed 2,5 kg or less that

testified to the reduced level of their adaptive reserves and would influence their health in the future.

Conclusions. Further investigation of the reproductive behavior of women with regions of their residence taken into account is needed in order to determine possible reserves of birth rate increase.

Key words: infertility, pregnancy loss, contraception, newborns.

Приоритет экономических целей над экологическими проблемами привел человечество к началу крупномасштабного общего кризиса, последствия которого мало предсказуемы, но в большинстве своем являются сокрушительными, как это уже видно по количеству и силе природных катастроф, происходящих в последнее время.

В Украине кризис разворачивается при ограничении природных ресурсов, в т.ч. энергетических, экономической неуравновешенности, заострении социальных проблем, снижении уровня морали в обществе, интенсивном загрязнении среды существования человека негативными факторами, неудовлетворительном здоровье населения. В таких условиях действительная охрана и здоровья, и окружающей среды является принципиально затрудненной, поскольку она, как и другие цели, продолжает подчиняться примату экономической выгоды.

В то же время, по данным Государственного комитета статистики, за счет отрицательного прироста с 1992 г. (52,056 млн.) по январь 2014 г. (45,426 млн.) Украина потеряла 10,8% населения. Хотя темп сокращения численности жителей в последнем десятилетии в сравнении с 90-ми годами прошлого века и замедлился, численность населения в стране продолжает уменьшаться.

За прогнозами Института демографии и социальных исследований НАН Украины численность населения и в дальнейшем будет сокращаться быстрыми темпами. На начало 2051 года (за разными вариантами расчетов) она может достичь 42,3; 36,0 или 24,8 млн. жителей [1]. При всех вариантах прогноза удельный вес лиц в возрасте старше 60 лет будет составлять около трети, что приведет к возникновению, кроме проблем в системе здравоохранения, и экономических неурядиц в стране за счет уменьшения численности работоспособного населения и роста демографической нагрузки на работающих.

Учитывая общеевропейские тенденции, основания ожидать увеличения рождаемости

отсутствуют, поэтому один из путей решения этой проблемы – снижение количества репродуктивных потерь, сохранение каждой желаемой беременности.

На сегодня репродуктивное здоровье населения ухудшается, что вызвано экологическими неурядицами, образом жизни и биологической составляющей формирования здоровья (распространением хронических экстрагенитальных заболеваний, инфекционных болезней, которые передаются половым путем др.), ухудшением доступа к медицинской помощи и ее низким качеством [2, 3].

Между тем, репродуктивное здоровье отображает потенциальные возможности населения к воспроизводству, то есть уровень его адаптации к условиям окружающей среды. Согласно Концепции демографического развития на 2005–2015 годы (одобрено Распоряжением Кабинета Министров Украины от 8 октября 2004 г. №724-р) основной причиной демографического кризиса в Украине является снижение уровня рождаемости в результате изменений социального статуса женщины, расширения сферы ее общественных интересов, повышение уровня образования и занятости.

Учитывая все вышеизложенное, цель представленного исследования состояла в оценке репродуктивного поведения женщин в Украине.

Методы

Первичными материалами служила отчетность МЗ Украины (ф.21 «Отчет о медицинской помощи роженицам и родившим»), ф.13 «Отчет об абортах». Расчеты проводили среди женщин в возрасте 15-44 лет, который определен ВОЗ как репродуктивный. Количество женщин и их распределение по возрасту взяты на официальном сайте Государственной службы статистики Украины.

Репродуктивное поведение женщин оценивали по: количеству родов; самопроизволь-

ных выкидышей, медицинских (легальных) аборт при применении разных методов, медицинских (легальных) аборт при беременности сроком от 12 до 22 недель (по показаниям со стороны матери или плода); факту нахождения на учете в женских консультациях; применению гормональных контрацептивов или внутриматочных спиралей; наличия бесплодия. Рассчитывали удельный вес вышеизложенных категорий женщин среди всех женщин 15-44 лет. Разницу при $p < 0,05$ считали достоверной.

Результаты и обсуждение

На 2012 г. среди постоянного населения Украины было зафиксировано 9737415 женщин в возрасте 15-44 лет, что на 10% меньше, чем в 2001 г. и почти на 14% по сравнению с 1992 г. Часть 15-44-летних среди всех женщин составила только 39,78%, что меньше в сравнении с 2001 г. (41,11%). Но в последующие годами ситуация только ухудшится, ведь происходит постепенное постоянное уменьшение части детей, в частности численности девочек 0-14 лет. Если в 1992 г. они составляли пятую часть от всех лиц женского пола, то в 2012 г. – только 13%.

В 2012 г. 8,23% женщин репродуктивного возраста находилось на учете в женских консультациях в связи с беременностью, в частности, почти у 500 тыс. женщин беременность закончилась родами (5,13% женщин).

И хотя суммарный коэффициент рождаемости женщин в последние годы увеличился в 2012 г. до 1,53 против 1,15 в 2002-2003 гг., но этого недостаточно даже для простого воспроизводства поколений.

Кроме того, распределение живорожденных по возрасту матери показывает, что в 2012 г. 80,21% детей было рождено 20-34-летними женщинами, 14,18% – 15-19-летними, 4,28% – 35-39 - летними, и один ребенок из ста (0,95%) – 40-44-летними. По сравнению с 2002 г. это распределение изменилось: увеличился удельный вес детей, рожденных 15-19-летними (с 6,58 до 14,18%), 20-24-летними (с 28,97 до 40,51%). При этом наблюдалось уменьшение среди следующих возрастных групп: 25-29 лет (с 34,01 до 27,15%), 30-34 (с 20,19 до 12,56%), 35-39 (с 8,45 до 4,28%).

Следует также отметить, что 0,86% рожденных детей умерло в перинатальном пери-

оде (а это почти 4,5 тыс. малышей). Характеризуя состояние здоровья рожденных детей, стоит отметить, что 4,55% среди рожденных живыми были недоношенными; 5,31% имели массу до 2,5 кг, которая свидетельствует о сниженном уровне их адаптационных резервов, и в дальнейшем будет отражаться на состоянии их здоровья. При этом наблюдалось снижение доли новорожденных детей массой до 2499 г (живых и мертвых) – с 6,76% в 2002 г. до 5,64% в 2012 г.

Среди умерших детей 72,00% имели при рождении массу до 2499 г, но даже среди тех, кто остался живым, 5,12% также имели низкую массу. Родилось больными и заболели в раннем неонатальном периоде 14,69% новорожденных, а это почти 76 тыс. детей. В частности, у 11098 живорожденных детей выявлены врожденные пороки развития, что составило 2,16%. При этом, как среди живорожденных детей, так и среди всех исходов беременностей (живо-, мертворожденными и абортами в связи с врожденными пороками развития) по сравнению с 2002 г. отмечено снижение величины показателя (2,89 против 2,16% и 3,33 против 2,55% соответственно).

Самопроизвольным прерыванием закончилась беременность у 16 тыс. 640 женщин (0,17% женщин среди всех женщин или 3,21% среди зарегистрированных беременностей (суммы родов, самопроизвольных выкидышей и медицинских легальных аборт после 12 недель беременности)), 72,49% самопроизвольных прерываний беременности закончились в первом триместре (до 12 недель гестации).

За период 2002-2012 гг. частота самопроизвольного выкидыша среди женщин 15-44 лет в Украине составила 0,15%, повысившись с 0,14 в 2002-2007 гг. до 0,15% в 2008-2012 гг. При этом за те же 11 лет частота самопроизвольного прерывания беременности до 12 недель гестации составила 0,09% среди женщин 15-44 лет. Но, если частота самопроизвольных аборт с 2002 по 2012 гг. возросла на 23% (с 0,14 до 0,17%), то аборт первой трети беременности – на 44% (с 0,09 до 0,12% соответственно).

Как известно, оптимальным для беременности и родов, а также наиболее активно реализованным в этом отношении является возраст женщин 20-34 года. Между тем, часто-

та самопроизвольных выкидышей среди этой группы женщин составила 0,24%, то есть больше, чем у всех женщин (0,17%). Самопроизвольный выкидыш до 12 недель беременности имели 0,18% женщин этого возраста.

Аборт при беременности в срок от 12 до 22 недель (по показаниям со стороны матери или плода) имели в анамнезе 2108 женщин (0,02% или одна из 4600 женщин репродуктивного возраста), то есть, таким прерыванием закончилось 0,41% зарегистрированных беременностей. При этом большинство сделанных абортов (74,72%) были среди женщин 20-34 лет, тогда как на старшую возрастную группу приходилось лишь 16,56%.

Если проанализировать данные об абортах при выявлении врожденных пороков развития у плода, то среди абортированных плодов почти в трети случаев диагностировали врожденные пороки развития центральной нервной системы (29,26% среди патологоанатомически подтвержденных диагнозов). Четвертая часть пороков – это множественные пороки развития (25,20%), почти каждый десятый порок касался сердца и сосудов (13,23%) и почек с мочевыводящими путями (9,57%).

Почти 45 тыс. (44707) женщин на 2012 г. зарегистрированы в системе МЗ Украины как имеющие бесплодие (0,46%, или одна из 217 женщин репродуктивного возраста). При этом ежегодно впервые регистрируется около 12 тыс. новых случаев (в 2012 г. это 12579 женщин). Также следует напомнить о 3712 мужчинах, которым впервые был поставлен диагноз «бесплодие» в 2012 г. Впрочем, указанные цифры нельзя считать окончательными.

По данным клинико-статистического анализа использования в Украине вспомогательных репродуктивных технологий для лечения бесплодия [15] удельный вес мужского, женского, а также мужского и женского объединенного бесплодия составляет по 30%, неясного происхождения – 10%. Поэтому только недочетами диагностики и регистрации мужского бесплодия можно объяснить такую низкую его распространенность в стране. Однако с годами ситуация улучшалась, о чем свидетельствует соотношение распространенности женского и мужского бесплодия, которое уменьшилось с восьми до трех.

Среди средств прерывания и предупреждения беременности в отчетности МЗ Укра-

ины фиксируют количество медицинских легальных абортов по желанию женщины, наличие внутриматочной спирали и применение гормональных контрацептивов. В 2012 г., это составило почти 4 млн. женщин (3 968 616), и равнялось 40,76% среди женщин 15-44 лет (две женщины из пяти). Наиболее популярно применение гормональных контрацептивов (58,40%), менее – использование внутриматочной спирали (38,51%), прерывают беременность 3,09% женщин.

Не ставя целью обсуждение преимуществ и недостатков каждого метода, приведем лишь их распространенность среди женщин.

Так, по данным МЗ Украины, частота применения контрацептивов, в т.ч. гормональных (с целью уменьшения количества абортов) увеличивается. Хотя и указывают, что использование оральных контрацептивов имеет определенные ограничения [4], в Украине они все равно могут использоваться женщиной без врачебного контроля. На сегодня более 2 млн. женщин (2 317 602 человек, что составляет 23,80% среди женщин 15-44 лет) использовали гормональные контрацептивы. А это в 1,87 раза больше, чем в 2002 г. (12,71%). За все 11 лет (с 2002 по 2012 гг.) происходило постоянное увеличение показателя, что в среднем составило почти 6% ежегодного прироста (5,95%).

Следует также отметить, что поскольку гормональные контрацептивы отпускают без рецепта, то данные об их использовании можно считать заниженными.

Внутриматочными спиралями пользовались 1,5 млн. женщин (1 528 366 человек или 15,70% женщин репродуктивного возраста). Кроме того, следует отметить, что в 2012 г. в амбулаторных условиях и стационаре впервые было введено 132 610 спиралей.

Частота женщин с внутриматочными спиралями за последние одиннадцать лет снизилась с 17,49 до 15,70%. И если за 2002 г. внутриматочных спиралей в амбулаторных условиях и стационаре было введено 20,33 на 1000 женщин 15-44 лет, то уже через 10 лет этот показатель составил 13,62. За 2002-2012 гг. ежегодно вводилось 8,6 тыс. спиралей (15,00 на 1000 женщин), что составило 8,90% лиц от общего количества женщин, использовавших этот вид контрацепции.

В 2012 г. зарегистрировано 122 648 медицинских легальных аборт по желанию женщины (1,26% женщин среди лиц 15-44 лет). Среди этих аборт 5,38% приходилось на медикаментозный аборт, 30,46% – на аборт методом вакуум-аспирации, 14,05% выполнено методом кюретажа, 20,28% – вакуум-экскохлеацией, в 29,82% случаев метод аборта не уточнен.

Структура аборт в возрастном разрезе женщин представлена на рисунке 1 и свидетельствует о более широком использовании медикаментозного аборта у девочек. Также следует не забывать о факте возможной покупки медикаментов для прерывания беременности через Интернет без консультации и пристрамотра врача. В этой возрастной группе также чаще применяется кюретаж.

У девочек до 14 лет треть аборт выполнено методом кюретажа (28,89%), почти четвертая часть (24,44%) – вакуум-экскохлеацией. Среди 15-17-летних наиболее часто применялся метод вакуум-экскохлеации (22,28%), уступая вакуум-аспирации (18,39) и методу кюретажа (17,09%). Среди 18-19-летних треть аборт была сделана методом вакуум-аспирации (29,48%), пятая часть (20,26%) – ваку-

ум-экскохлеации, а методом кюретажа и медикаментозно 13,69 и 8,98% соответственно. Подобное распределение было отмечено также и среди женщин 20 лет и старше (рис. 1).

Заключение

1. Репродуктивное поведение женщин в Украине в 2012 г. характеризовалось следующим:

– 8,23% женщин репродуктивного возраста находились в связи с беременностью на учете в женских консультациях, в частности, у 5,13% женщин беременность закончилась родами;

– у 0,17% женщин беременность закончилась самопроизвольным прерыванием, в т.ч. почти три четверти из них (72,49%) имели выкидыш до 12 недель гестации;

– прерывали беременность при проведении медицинских легальных аборт по желанию женщины, а также использовали внутриматочную спираль и употребляли гормональные контрацептивы 40,76% женщин.

2. Учитывая социально-экономические, генетико-демографические, экологические и другие отличия для населения различных об-

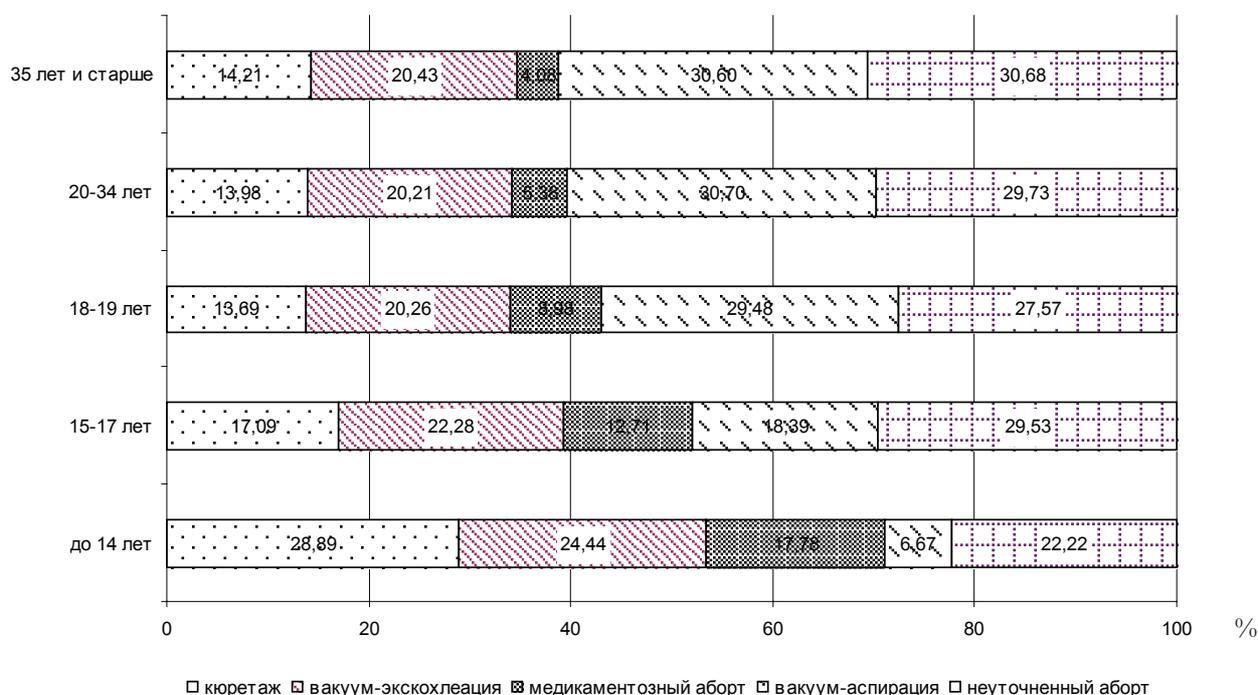


Рисунок 1 – Методы выполнения медицинских легальных аборт по желанию женщины среди женщин разных возрастных групп, Украина, 2012 г.

ластей Украины, в дальнейшем представляется целесообразным рассмотреть репродуктивного поведения женщин в региональном разрезе.

Литература

1. Прогноз демографічного розвитку України на період до 2050 року / Інститут демографії та соціальних досліджень НАН України, Державний комітет статистики України. – Київ, 2007. – 31 с.
2. Жилка, Н. Стан репродуктивного здоров'я в Україні : (медико-демографічний огляд) / Н. Жилка, Т. Іркіна, В. Стешенко. – К., 2001. – 68 с.
3. Новіков, В. М. Соціальна інфраструктура як фактор збереження демографічного потенціалу країни / В. М. Новіков // Демографія та соціальна економіка. – 2004. – № 1-2. – С. 27-36.
4. Савельева, И. С. Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ: комбинированные оральные контрацептивы / И. С. Савельева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 3. – С. 64-74.

Поступила 12.06.2014 г.

Принята в печать 05.08.2014 г.

Сведения об авторах:

Тимченко О.И. – д.м.н., профессор, заведующая лабораторией ГУ «Институт гигиены и медицинской экологии им. А.Н. Марзеева Национальной академии медицинских наук Украины», Украина;

Линчак О.В. – д.б.н., ведущий научный сотрудник ГУ «Институт гигиены и медицинской экологии им. А.Н. Марзеева Национальной академии медицинских наук Украины», Украина;

Процюк О.В. – к.м.н., врач коммунального учреждения «Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка», Украина;

Микитенко Д.А. – к.м.н., заведующий лабораторией молекулярной диагностики, Клиника репродуктивной медицины «Надия», Украина;

Коба О.П. – врач Областного центра антенатальной охраны плода и медицинской генетики областного медико-диагностического центра главного управления здравоохранения Черновицкой областной государственной администрации, Украина;

Сизоненко О.В. – врач Областного центра антенатальной охраны плода и медицинской генетики областного медико-диагностического центра главного управления здравоохранения Черновицкой областной государственной администрации, Украина;

Качко Г.А. – младший научный сотрудник ГУ «Институт гигиены и медицинской экологии им. А.Н. Марзеева Национальной академии медицинских наук Украины», Украина.

Адрес для корреспонденции: Украина, 02660, г. Киев, ул. Попудренка, 50. Тел. +38-044-559-14-66; e-mail: lynchak@yandex.ru – Линчак Оксана Васильевна.

© КУГАЧ В.В., ТРОИНА С.Г., 2014

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ОРГАНИЗАЦИИ ОБЪЕДИНЕННЫХ НАЦИЙ, ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ ЗДОРОВОГО СТАРЕНИЯ

КУГАЧ В.В., ТРОИНА С.Г.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

В обзоре рассматриваются основные направления деятельности Организации Объединенных Наций (ООН), Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) и Республики Беларусь в поддержку здорового старения населения. Показано, что в мире наблюдается рост продолжительности жизни и увеличение количества пожилых людей. В связи с этим мировое сообщество уделяет большое внимание данной проблеме. Начиная с 1982 года под эгидой ООН и ВОЗ разработан комплекс мероприятий и опубликован ряд документов, которые призваны обеспечить высокое качество жизни и здоровья пожилых людей, их интеграцию в различные сферы деятельности общества.

Установлено, что в Республике Беларусь осуществляется значительная работа по профилактике заболеваний пожилых людей, обеспечению здоровой и активной старости. В стране на высоком уровне организовано оказание медицинской помощи и социальное обслуживание гериатрических пациентов.

Ключевые слова: Организация Объединенных Наций, Всемирная Организация Здравоохранения, старение населения, пожилые люди, стратегия, здоровое старение.

Abstract.

The article presents the main directions of the activities of United Nations Organization (UN), World Health Organization (WHO) and the Republic of Belarus aimed at providing healthy population aging. It has been shown that the life span and the number of elderly people are increasing in the world. In connection with this the international community pays great attention to the given problem. Since 1982 complex of measures and a number of documents, which are called for providing the high level of elderly people life and health quality, their integration into different spheres of activity have been developed under the auspices of UN and WHO.

It has been established that in the Republic of Belarus substantial work for prevention of elderly people diseases, providing healthy and active aging is being done. In this country medical care and social services of geriatric patients are organized on a high level.

Key words: United Nations Organization, World Health Organization, population aging, elderly people, strategy, healthy aging.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире наблюдается рост предполагаемой при рождении продолжительности жизни населения (с 64 лет в 1990 году до 70 лет в 2012 г.) [1]. В Японии, Сингапуре, Андорре, Швейцарии, Италии данный показатель является высоким и составляет 83-84 года, во многих странах Африки низким – менее 60 лет [2].

Продолжительность жизни зависит от многих факторов: образа жизни, наследственности, уровня доходов, загрязнения окружающей среды, качества питания, развития системы здравоохранения [3]. Постоянное совершенствование национальных систем здравоохранения в сфере профилактики и лечения инфекционных и неинфекционных заболеваний привело к снижению доли смертей среди

детей и лиц молодого возраста, что также способствовало увеличению продолжительности жизни [4].

Проблема увеличения количества пожилых людей является крайне актуальной. Согласно прогнозам ВОЗ, к 2050 году более 20% жителей планеты будут в возрасте от 60 лет и старше [5].

В связи со сложившейся демографической ситуацией мировое сообщество осуществляет большую работу по поддержанию на высоком уровне качества жизни и здоровья пожилых людей, их интеграции в различные сферы жизнедеятельности общества.

Целью настоящей работы было изучить существующие программы в рамках деятельности Организации Объединенных Наций (ООН), ВОЗ, Республики Беларусь по работе с пожилым населением для поддержания здоровой и активной старости.

Методы

Был проведен анализ литературы и интернет-публикаций за последние 32 года (1982-2014 гг.).

Результаты и обсуждение

Деятельность ООН и ВОЗ по поддержке здорового старения населения

Учитывая огромный и бесценный вклад, который люди старшего поколения вносят в жизнь общества, Генеральная Ассамблея ООН в 1982 году приняла Венский международный план действий по проблемам старения. Его целью было гарантировать социальное и экономическое обеспечение пожилых людей. Данный документ включает в себя рекомендации по здоровью и питанию в пожилом возрасте, защите престарелых потребителей, обеспечению жильем и благоприятными условиями жизни, поддержке пожилого человека со стороны семьи и родственников, социальному обеспечению, обеспечению дохода, занятости и просвещения. Важное значение уделяется необходимости сотрудничества с различными организациями по вопросам проведения научных исследований, сбору и анализу данных, подготовке профессиональных кадров в области геронтологии [6].

В 1991 году ООН на основе данного Международного плана разработала Прин-

ципы в отношении граждан старшей возрастной категории: независимость (доступ к продовольствию, воде, жилью, одежде, медицинскому обслуживанию, возможность работать, участвовать в программах образования и профессиональной подготовки); участие в жизни общества; уход и защита со стороны семьи и государства; реализация внутреннего потенциала; честь и достоинство [7]. Чтобы привлечь внимание мировой общественности к проблеме старения, 1999 год был объявлен годом пожилых людей, а 1 октября во всем мире отмечается Международный день пожилых людей [8].

В 1999 году ООН возглавила Программу исследования старения в XXI-м столетии, основной целью которой является повышение качества жизни и здоровья пожилых людей. Для её реализации необходимо поддерживать научные исследования механизма старения и факторов долголетия, обеспечить полноценную интеграцию в социум граждан старшей возрастной категории и заботу о них [9].

Огромное внимание уделяется необходимости профилактики заболеваний, которые широко распространены у пожилых пациентов. В 2006 году Генеральной Ассамблеей ООН была принята Резолюция о сахарном диабете. Данный документ стал 4-ой Резолюцией, так как первые три были посвящены инфекционным заболеваниям (малярия, туберкулез, ВИЧ-инфекция) [10]. Поскольку сахарный диабет является хроническим заболеванием, которое приводит к тяжелым осложнениям и инвалидности, ООН призывает разработать национальные стратегии профилактики и лечения данной патологии, а также повышать уровень информированности населения о ней. Всемирный день борьбы с сахарным диабетом ежегодно отмечается 14 ноября [11].

Всемирная Организация Здравоохранения также уделяет повышенное внимание проблеме старения населения. В 2002 году был принят Мадридский международный план действий по проблемам старения, который содержит приоритетные направления и рекомендации по данному вопросу. Прежде всего, ВОЗ обращает внимание на необходимость участия пожилых людей в развитии и жизни общества, что предусматривает наличие активной трудовой деятельности, улучшение условий жизни и инфраструктуры в сельских районах, орга-

низацию доступа к знаниям и образованию. Важными с точки зрения ВОЗ являются вопросы укрепления здоровья на протяжении всей жизни и профилактика заболеваний, а также создание благоприятных условий для пожилых людей (улучшение планировки жилья и окружающей среды; обеспечение доступным транспортом; непрерывный уход; искоренение жестокого обращения) [12].

В 2005 году ВОЗ приняла резолюцию «Укрепление здоровой и активной старости», в которой призывает государства-члены Всемирной организации здравоохранения активно разрабатывать программы для содействия здоровой старости, обеспечивать права пожилого населения в медико-санитарных и социальных услугах, искоренять любые случаи насилия в отношении граждан старшей возрастной категории, проводить мониторинг состояния здоровья пожилого населения [13].

Основными стратегическими подходами, предложенными ВОЗ в 2009 г. в связи со старением населения, являются обеспечение адекватных ответных мер со стороны систем здравоохранения (улучшение координации между различными уровнями системы здравоохранения, расширение диапазона предоставляемых внебольничных услуг), создание рациональных систем длительного ухода, поддержка экономической и социальной интеграции пожилых людей [14].

ВОЗ затрагивает проблему плохого обращения с пожилыми людьми. По данным экспертов, опубликованным в информационном бюллетене 2011 года, примерно 4-6% пожилых людей сталкиваются с какой-либо формой плохого обращения дома, что негативно сказывается на физическом и психическом здоровье населения. Основными причинами такого отношения к людям старшей возрастной категории на дому являются разрушение связей между поколениями, восприятие пожилых людей как слабых и зависимых, отсутствие средств на оплату длительного ухода, а в организациях здравоохранения – низкие стандарты качества оказания медицинской помощи и социального обеспечения, неподготовленность персонала, перегруженность работой, отсутствие надлежащей заработной платы. Чтобы предотвратить случаи плохого обращения с пожилыми людьми, необходимо повышать осведомленность среди населения и

специалистов в области здравоохранения, выявлять потенциальных жертв и лиц, которые практикуют жестокое обращение [15].

В сентябре 2011 г. на 62-й сессии Европейского регионального комитета ВОЗ был представлен проект основ политики и стратегии Здоровье-2020, основной целью которого является улучшение здоровья и благополучия населения, обеспечение высокого качества медицинской помощи с охватом всех категорий граждан. В данном документе рассматривается вопрос укрепления здоровья пожилых людей. Для его решения необходимо создать соответствующие благоприятные условия окружающей среды, устойчивую систему медико-санитарной помощи, паллиативного и долговременного ухода, поощрять ведение здорового образа жизни, осуществлять профилактику инфекционных (вакцинация) и неинфекционных заболеваний [16].

На основе политики «Здоровье-2020» ВОЗ были разработаны стратегия и план действий в поддержку здорового старения в Европе на 2012–2020 гг. Они направлены на обеспечение здорового старения путем заботы о здоровье на протяжении всей жизни человека. Это означает правильное питание, наличие физической активности, безопасных условий окружающей среды, прекращение курения, употребления алкоголя и т.д. [17].

Проект плана действий в поддержку здорового старения содержит перечень приоритетных и вспомогательных вмешательств. К приоритетным вмешательствам относятся содействие физической активности, вакцинация пожилых людей и профилактика инфекционных заболеваний, общественная и государственная поддержка неформального ухода, с особым вниманием к уходу на дому, укрепление потенциала работников здравоохранения и социальной сферы в области гериатрии и геронтологии. Вспомогательные вмешательства включают в себя предупреждение социальной изоляции и стратегию по обеспечению качества ухода за пожилыми людьми, в том числе уход при деменции и паллиативную помощь пациентам, нуждающимся в длительном уходе [17]. Пожилые люди должны получать такую же высококачественную паллиативную помощь (помощь и уход в финальном периоде жизни), какую в настоящее время оказывают онкологическим пациентам в условиях хоспи-

сов. Для этого необходимы соответствующие навыки (контроль боли и другой симптоматики, навыки общения, моральная и психологическая поддержка), координация помощи между различными службами, развитие служб помощи для пациентов с неопухолевыми заболеваниями, оказание поддержки семье и близким [4].

В 2012 году была принята резолюция ВОЗ «Укрепление политики в области неинфекционных заболеваний для содействия активной старости». В данном документе ВОЗ отмечает, что в 2008 году 36 миллионов смертей были вызваны неинфекционными заболеваниями (болезни системы кровообращения, новообразования, хронические заболевания органов дыхания, сахарный диабет) и призывает принимать активные действия по их профилактике и повышению доступности лекарственных средств для пожилого населения [18].

С возрастом появляются особенности течения патологических процессов (медленное начало, расплывчатость симптомов). Для пожилых пациентов характерно наличие множественной патологии различных органов и систем организма (полиморбидность) [19]. Данные факторы существенно затрудняют диагностику и лечение. Для укрепления сердечно-сосудистой, костно-мышечной систем, улучшения функционального состояния, снижения риска возникновения неинфекционных заболеваний ВОЗ рекомендует и в пожилом возрасте заниматься физической культурой, вести активный и подвижный образ жизни: пешие прогулки, езда на велосипеде, спортивные занятия, домашние дела и т.д. [20].

Здоровое старение также подразумевает создание поддерживающей среды для населения старшей возрастной категории [17]. Удовлетворение потребностей пожилых людей в жилищных условиях и транспорте, участие в общественной жизни и трудовой деятельности (социальная интеграция), а также уважение и поддержка пациентов старшей возрастной категории и оказание им медицинской и лекарственной помощи на высоком профессиональном уровне предусмотрено Программой ВОЗ по созданию окружающей среды, благоприятной для пожилых людей [21].

Следует уделить внимание развитию системы здравоохранения длительного ухода, которая была бы приспособлена к потреб-

ностям стареющего населения. Это означает предоставление пожилым людям доступа к услугам и службам здравоохранения и социальной помощи, подготовку и поддержку лиц, которые осуществляют уход за пожилыми пациентами. Огромное значение имеют научные исследования по геронтологии [17].

Важную роль в обеспечении здорового старения играет профилактика падений. ВОЗ определяет падение как событие, в результате которого человек оказывается непреднамеренно лежащим на земле, полу или каком-либо другом более низком уровне. По оценкам экспертов, ежедневно в мире происходит 424000 случаев смерти в результате падений. Хотя большинство травм, полученных в результате падений, не являются смертельными, они могут иметь серьезные последствия и являться причиной тяжелой инвалидности. Возраст является фактором риска, что связано с физическими, когнитивными, сенсорными изменениями в организме в сочетании с неблагоприятными условиями окружающей среды. Профилактика падений включает в себя выявление факторов риска, клинические мероприятия (назначение витамина D и кальция, лечение корректируемых нарушений зрения и пониженного кровяного давления), назначение вспомогательных устройств при наличии сенсорных и физических нарушений, использований защитных приспособлений для шейки бедра, укрепление мышц путем упражнений [22].

Без сомнения, физическое состояние оказывает огромное влияние на психическое здоровье, и наоборот. Статистика Всемирной Организации Здравоохранения неутешительна: более 20% взрослых в возрасте 60 лет и старше страдают психическими или неврологическими расстройствами из-за наличия у них многочисленных физических и психологических проблем (инвалидность, снижение социально-экономического статуса, потеря близких и т.д.). Наиболее распространенными психическими расстройствами являются деменция и депрессия. В связи с этим необходимо предпринимать ряд мер по профилактике, ранней диагностике и лечению данных заболеваний: создание соответствующей благоприятной окружающей обстановки, профилактика хронической патологии, подготовка специалистов в области здравоохранения по вопросам

оказания медицинской и психологической помощи в пожилом возрасте [23].

Проблема старения населения в современном мире настолько актуальна, что темой Всемирного дня здоровья 2012 года, который отмечается 7 апреля, являлось «Старение и здоровье» с девизом «Хорошее здоровье прибавляет жизни к годам». Были озвучены подходы к обеспечению здорового и активного старения: укрепление здоровья и здоровых форм поведения во всех возрастных группах; минимизация последствий хронических заболеваний; создание условий, благоприятных для пожилых людей; переосмысление старения, т.е. изменение социального отношения к пожилым людям [24].

Следует отметить, что укрепление и охрана здоровья людей на протяжении всей жизни, снижение заболеваемости, уменьшение страданий, которые вызваны основной патологией, травмами, увечьями является глобальной целью стратегии ВОЗ под названием «Здоровье для всех в XXI веке» [25].

Деятельность Республики Беларусь по поддержке здорового старения населения

Статистические данные свидетельствуют о том, что и в Республике Беларусь неуклонно растет количество граждан в возрасте от 60 лет и старше (19,6% от общей численности населения по данным на начало 2013 года) [26]. Поэтому в нашей стране также ведется активная работа по поддержке здорового старения.

В стране разработана законодательная база, направленная на создание благоприятной демографической ситуации, а также на повышение качества жизни и здоровья пожилого населения. В 2002 году Палата Представителей приняла Закон №80-З «О демографической безопасности Республики Беларусь» для предупреждения и нейтрализации демографических угроз, таких как депопуляция и старение населения. Для решения демографических проблем необходимо улучшать социально-экономические условия жизни населения, постоянно совершенствовать государственные социальные стандарты в области пенсионного обеспечения, здравоохранения, социальной поддержки и социального обслуживания [27].

В марте 2006 года Президентом Республики Беларусь была утверждена Национальная программа демографической безопасности

на 2007-2010 гг. Среди её основных задач – реализация мер по повышению качества жизни семей с детьми, улучшение репродуктивного здоровья населения, снижение заболеваемости и смертности граждан за счет формирования здорового образа жизни и устранения влияния неблагоприятных факторов окружающей среды обитания [28].

Указом Президента №357 от 11.08.2011 г. Национальная программа демографической безопасности Республики Беларусь была продлена на 2011–2015 годы. Основная цель – стабилизация численности населения в 2015 году на уровне 9,44–9,45 млн. человек и переход к демографическому росту [29].

Огромное внимание государство уделяет социальной поддержке пожилых граждан. Организации Министерства труда и социальной защиты и Министерства Здравоохранения Республики Беларусь оказывают медико-социальную помощь пациентам в возрасте от 60 лет и старше, инвалидам детства, труда и войны и другим категориям граждан (детям-сиротам, пациентам с социально-значимыми заболеваниями) [30]. Постановлением Совета Министров от 29 июля 2010 года №1126 была утверждена Комплексная программа развития социального обслуживания на 2011–2015 годы, целью которой является создание условий для повышения качества жизни ветеранов и лиц, пострадавших от последствий войн, пожилых людей и инвалидов, повышение эффективности и доступности социальной защиты. Основными задачами данной Программы являются обеспечение конституционных гарантий данным категориям граждан, эффективное нормативное регулирование в области защиты их прав и интересов, создание условий для поддержания здоровья, организация безопасного проживания. Кроме этого, необходимо внедрять инновационные технологии социальной работы, развивать инфраструктуру социального обслуживания, совершенствовать профессиональную, социальную, трудовую, медицинскую реабилитацию инвалидов, поддерживать общественные объединения ветеранов [31].

Разработка новых форм социального обслуживания (открытие хосписов, коек сестринского ухода, повышение уровня социальной адаптации пожилых людей) является одной из основных целей Стратегии разви-

тия здравоохранения Республики Беларусь до 2020 года [30].

В 2011 году Советом Министров была принята Государственная программа «Кардиология» на 2011–2015 годы для профилактики, снижения заболеваемости, смертности, инвалидности населения от болезней системы кровообращения, повышения качества и доступности оказания медицинской помощи пациентам с данной патологией. Следует отметить, что крайне высокий уровень заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения связан с тем, что в структуре населения более 20 процентов лиц преклонного возраста. Кроме этого, широко распространены факторы риска (курение, употребление алкоголя, гиподинамия, ожирение, стрессы). Следовательно, необходимо мотивировать население к соблюдению здорового образа жизни, формировать ответственное отношение к своему здоровью [32]. В этом же году Совет Министров утвердил Государственную комплексную программу профилактики, диагностики и лечения онкологических заболеваний на 2011–2014 годы в связи с тем, что в 2009 году число злокачественных новообразований достигло 41194 (почти каждый третий заболевший являлся трудоспособным), а смертность и первичная инвалидность от злокачественных опухолей занимают второе место после болезней системы кровообращения [33].

Серьёзную угрозу для здоровья и жизни представляет травматизм, особенно в пожилом возрасте [34]. В связи с этим в стране проводится комплекс профилактических мероприятий. В 2001 году Советом Министров Республики Беларусь была утверждена Государственная программа профилактики и снижения травматизма [35]. В 2012 году в Минске начала действовать городская комплексная программа «Профилактика травматизма», которая предусматривает разъяснительную и воспитательную работу с пожилыми гражданами, консолидацию деятельности общественности и органов правопорядка, обеспечение безопасности населения во время проведения массовых мероприятий. Особое внимание уделяется необходимости диспансерного наблюдения за лицами преклонного возраста и лечения имеющих у них хронических заболеваний, а также обучению правилам поведения в быту, в транспорте, на дороге [34]. Разработ-

кой и внедрением современных технологий лечение пациентов с травмами занимается Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии [30].

Для оказания медицинской помощи пожилым пациентам в Республике Беларусь функционирует гериатрическая служба, во всех регионах созданы гериатрические центры, работу на местах осуществляют врачи-гериатры [8].

Медицинская помощь ветеранам и участникам Великой Отечественной войны (ВОВ) оказывается Республиканским клиническим госпиталем для инвалидов ВОВ им. П.М. Машерова. В амбулаторно-поликлинических организациях назначаются врачи и медицинские сестры, которые отвечают за своевременное прохождение комплексных медицинских осмотров ветеранами и участниками ВОВ, а также за их реабилитацию (с составлением индивидуального плана реабилитационных мероприятий) [30].

Профилактической работой и формированием здорового образа жизни занимаются «Школы здоровья», в том числе школы «Третьего возраста». Организовано и оказание паллиативной медицинской помощи инвалидам, одиноким пожилым гражданам в хосписах [8].

В 1994 году Приказом Министерства Здравоохранения от 30 августа №197 в Республике Беларусь были созданы «Школы диабета» в связи с широкой распространённостью данной эндокринологической патологии. Занятия в такой школе посвящены ознакомлению с понятием сущности заболевания, обучению пациентов принципам диетотерапии, технике введения инсулина, самоконтролю уровня глюкозы в крови, предупреждению осложнений для того, чтобы в конечном итоге вести полноценную жизнедеятельность [36].

Не остаётся без внимания и такое широко распространённое заболевание, как остеопороз. Остеопороз чаще всего наблюдается у женщин после 50 лет (период постменопаузы), приводит к хрупкости кости и увеличению риска возникновения переломов. Всемирный день борьбы с остеопорозом отмечается ежегодно 20 октября [37]. С 2005 года в Республике Беларусь успешно работает общественное объединение «Победим остеопороз вместе». В Минске функционирует городской центр

профилактики остеопороза. Регулярно проводятся конференции, семинары, ведется научно-исследовательская работа по созданию новых эффективных лекарственных средств для профилактики и лечения данного заболевания [38].

Таким образом, растет объем фактических данных, свидетельствующих о том, что многое можно сделать для создания условий, способствующих здоровой и активной старости.

Заключение

За последние 20 лет продолжительность жизни людей увеличилась на 6 лет. И Республика Беларусь, и другие страны мира на сегодняшний день столкнулись с серьёзной проблемой старения населения. Для того чтобы люди старшего возраста оставались здоровыми, активными и самостоятельными, ООН, ВОЗ плодотворно работают в сфере поддержания здорового старения. Это деятельность имеет огромное значение для профилактики заболеваний, предупреждения инвалидности, поддержания уровней благополучия, создания благоприятной среды и соответствующего уровня здравоохранения. Именно поэтому ВОЗ разработала Европейскую политику здравоохранения Здоровье-2020 и приняла стратегию и план действий в поддержку здорового старения в Европе на 2012-2020 гг.

В Республике Беларусь утверждена Национальная программа демографической безопасности на 2011 – 2015 гг., Государственная комплексная программа профилактики, диагностики и лечения онкологических заболеваний на 2011–2014 гг., Государственная программа «Кардиология» на 2011–2015 гг. Большое внимание уделяется проблеме распространенности остеопороза среди населения. В Республике созданы и эффективно функционируют гериатрическая служба, школы «Третьего возраста», «Школа диабета», организовано оказание паллиативной медицинской помощи. Социальная работа с ветеранами, лицами, пострадавшими от последствий войн, пожилыми людьми и инвалидами осуществляется в соответствии с Комплексной программой развития социального обслуживания на 2011–2015 гг.

Литература

1. Продолжительность жизни в мире увеличилась на шесть лет – ВОЗ [Электронный ресурс] // *Telegraf.by* : [сайт]. – Режим доступа: <http://telegraf.by/2014/05/prodoljitelnost-jizni-v-mire-velichilas-na-shest-let-voz>. – Дата доступа: 27.07.2014.
2. Life expectancy: Life expectancy. Data by country [Electronic resource] // World health organization. Global Health Observatory Data Repository. – 2014. – Mode of access: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.688>. – Date of access: 27.07.2014.
3. Калабеков, И. Г. Российские реформы в цифрах и фактах / И. Г. Калабеков. – М. : Русаки, 2007. – 288 с.
4. Совершенствование паллиативной помощи пожилым людям [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро : [сайт]. – Режим доступа: <http://www.euro.who.int/ru/publications/abstracts/better-palliative-care-for-older-people>. – Дата доступа: 27.07.2014.
5. Третий возраст Беларуси [Электронный ресурс] // Издательский дом «Профф-Пресс» : [сайт]. – Режим доступа: <http://www.prof-press.by/belarus/news/society/14732.html>. – Дата доступа: 27.07.2014.
6. Венский международный план действий по проблемам старения [Электронный ресурс] // Петербургский правовой портал : [сайт]. – Режим доступа: <http://ppt.ru/texts/index.phtml?id=38747>. – Дата доступа: 27.07.2014.
7. Принципы Организации Объединенных Наций в отношении пожилых людей [Электронный ресурс] // ООН. Конвенции и соглашения : [сайт]. – Режим доступа: http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/oldprinc.shtml. – Дата доступа: 27.07.2014.
8. Пресс-релиз к Международному дню пожилых людей 1 октября 2013 года [Электронный ресурс] // 25-я центральная районная поликлиника Московского района г. Минска : [сайт]. – Режим доступа: <http://www.25crp.by/edinye-dni-zdorovya/15-edinye-dni-zdorovya-2013-goda/198-press-reliz-k-mezhdunarodnomu-dnyu-pozhilykh-lyudej>. – Дата доступа: 27.07.2014.
9. ООН возглавляет программу исследований старения в 21-м столетии [Электронный ресурс] // Биомедицинский журнал *Medline.ru* : [сайт]. – 2002. – Т. 3, № 12. – Режим доступа: <http://www.medline.ru/public/art/tom3/art36.phtml>. – Дата доступа: 27.07.2014.
10. Резолюция ООН по сахарному диабету [Электронный ресурс] // *Cyberleninka* : [сайт]. – Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/>

- rezolyutsiya-oon-po-saharnomu-diabetu. – Дата доступа: 27.07.2014.
11. Официальный текст резолюции ООН о сахарном диабете [Электронный ресурс] // InsulinPump.ru : блог о инсулиновых помпах и сахарном диабете : [сайт]. – Режим доступа: <http://www.insulinpump.ru/oficialnyj-tekst-rezolyucii-oon-o-saharnom-diabete/>. – Дата доступа: 27.07.2014.
 12. Мадридский международный план действий по проблемам старения 2002 года [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/pdf/ageing_prog.pdf. – Дата доступа: 27.07.2014.
 13. Укрепление активной и здоровой старости [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/20546/1/WHA58_16-ru.pdf?ua=1. – Дата доступа: 27.07.2014.
 14. Каковы возможные ответные меры систем здравоохранения в связи со старением населения? [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро : [сайт]. – Режим доступа: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/Life-stages/healthy-ageing/publications/2009/how-can-health-systems-respond-to-population-ageing>. – Дата доступа: 27.07.2014.
 15. Плохое обращение с пожилыми людьми [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения : [сайт]. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs357/ru/>. – Дата доступа: 27.07.2014.
 16. Здоровье-2020: основы политики и стратегия [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро : [сайт]. – Режим доступа: <http://www.euro.who.int/ru/about-us/governance/regional-committee-for-europe/past-sessions/sixty-second-session/documentation/working-documents/eurrc628-health-2020-policy-framework-and-strategy>. – Дата доступа: 27.07.2014.
 17. Стратегия и план действий в поддержку здорового старения в Европе, 2012-2020 гг. [Электронный ресурс]. – 2012. – Режим доступа: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/175546/RC62wd10Rev1-Rus.pdf. – Дата доступа: 27.07.2014.
 18. Укрепление политики в области неинфекционных заболеваний для содействия активной старости [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения : [сайт]. – Режим доступа: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/25977>. – Дата доступа: 27.07.2014.
 19. Особенности течения болезней у людей пожилого и старческого возраста [Электронный ресурс] // Medn.ru. Здоровье и семья : [сайт]. – Режим доступа: <http://www.medn.ru/statyi/Osobennostitecheniyabolez.html>. – Дата доступа: 27.07.2014.
 20. Физическая активность и пожилые люди : рекомендуемые уровни физической активности для пожилых людей 65 лет и старше [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения : [сайт]. – Режим доступа: http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_olderadults/ru/. – Дата доступа: 27.07.2014.
 21. Программа ВОЗ по созданию окружающей среды, благоприятной для пожилых людей [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения : [сайт]. – Режим доступа: http://www.who.int/ageing/projects/age_friendly_cities_programme/ru/. – Дата доступа: 27.07.2014.
 22. Падения [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения : [сайт]. – Информационный бюллетень. – 2012. – № 344. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs344/ru/>. – Дата доступа: 27.07.2014.
 23. Психическое здоровье и пожилые люди [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения : [сайт]. – Информационный бюллетень. – 2013. – № 381. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs381/ru/>. – Дата доступа: 27.07.2014.
 24. Хорошее здоровье прибавляет жизни к годам : глобальное резюме для Всемирного дня здоровья 2012 г. [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения : [сайт]. – Режим доступа: http://www.who.int/ageing/publications/whd2012_global_brief/ru/. – Дата доступа: 27.07.2014.
 25. Здоровье для всех в XXI веке [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения в Беларуси : [сайт]. – Режим доступа: <http://un.by/ru/who/healthforall/21/>. – Дата доступа: 27.07.2014.
 26. Численный и возрастной состав населения Республики Беларусь [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Республики Беларусь : [сайт]. – Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/ru/static/numbers/chislennost>. – Дата доступа: 27.07.2014.
 27. О демографической безопасности Республики Беларусь : закон Республики Беларусь от 04.01.2002, № 80-З // Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь. – 2002. – № 7.
 28. Об утверждении Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь на 2007-2010 годы : указ Президен-

- та Республики Беларусь от 26.03.2007, № 135 [Электронный ресурс] // Новости Беларуси : [сайт]. – Режим доступа: <http://laws.newsby.org/documents/ukazp/pos00/ukaz00927.htm>. – Дата доступа: 27.07.2014.
29. Об утверждении Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь на 2011–2015 годы : указ Президента Республики Беларусь от 11.08.2011, № 357 [Электронный ресурс] // Демоскоп : [сайт]. – Режим доступа: <http://demoscope.ru/weekly/knigi/zakon/zakon098.html>. – Дата доступа: 27.07.2014.
30. Здоровье Республики Беларусь: прошлое, настоящее и будущее / В. И. Жарко [и др.]. – Минск : Минсктиппроект, 2012. – 320 с.
31. Об утверждении Комплексной программы развития социального обслуживания на 2011–2015 годы : постановление Совета Министров Республики Беларусь от 29.07.2010, № 1126 [Электронный ресурс] // Право. Законодательство Республики Беларусь : [сайт]. – Режим доступа: <http://www.levonevski.net/pravo/norm2013/num13/d13362.html>. – Дата доступа: 27.07.2014.
32. О Государственной программе «Кардиология» на 2011–2015 годы : постановление Совета Министров Республики Беларусь от 04.03.2011, № 268 [Электронный ресурс] // Право. Законодательство Республики Беларусь : [сайт]. – Режим доступа: <http://www.levonevski.net/pravo/norm2013/num10/d10419.html>. – Дата доступа: 27.07.2014.
33. О Государственной комплексной программе профилактики, диагностики и лечения онкологических заболеваний на 2011–2014 годы : постановление Совета Министров Республики Беларусь от 09.02.2011, № 163 [Электронный ресурс] // Право. Законодательство Республики Беларусь : [сайт]. – Режим доступа: <http://www.levonevski.net/pravo/norm2013/num10/d10659.html>. – Дата доступа: 27.07.2014.
34. Профилактика травм у пожилых людей [Электронный ресурс] // Учреждение здравоохранения 17-я городская поликлиника : [сайт]. – 2012. – Режим доступа: <http://www.17gp.by/news/102-profilaktika-travm-u-pozhilyh-lyudey.html>. – Дата доступа: 27.07.2014.
35. О Государственной программе профилактики и снижения травматизма : постановление Совета Министров Республики Беларусь от 15.08.2001, № 1219 [Электронный ресурс] // Право. Законодательство Республики Беларусь : [сайт]. – Режим доступа: <http://www.levonevski.net/pravo/razdel5/num7/5d7689.html>. – Дата доступа: 27.07.2014.
36. О создании в Республике Беларусь «Школы диабета» : приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.08.1994, № 197 [Электронный ресурс] // Право. Законодательство Республики Беларусь : [сайт]. – Режим доступа: <http://www.levonevski.net/pravo/norm2013/num67/d67351.html>. – Дата доступа: 27.07.2014.
37. 20 октября 2013 года Всемирный День борьбы с остеопорозом [Электронный ресурс] // Дубненская городская больница : [сайт]. – Режим доступа: <http://www.dcgbr.ru/news132.html>. – Дата доступа: 27.07.2014.
38. Белорусское общественное объединение «Победим остеопороз вместе» : [сайт]. – Режим доступа: <http://osteoporosis.belmapo.by/>. – Дата доступа: 27.07.2014.

Поступила 01.08.2014 г.

Принята в печать 05.08.2014 г.

Сведения об авторах:

Кугач В.В. – к.ф.н., доцент, декан фармацевтического факультета УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Троина С.Г. – аспирант кафедры организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК. Тел.моб.: +375 (29) 596-06-03, e-mail: svetlanatroina@mail.ru – Троина Светлана Геннадьевна.

IN VIVO ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ ХРОМА

КАРПУК И.Ю.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

В большинство панелей для определения аллергии к металлам входят растворы их солей в концентрациях порядка г/100 мл или моль/л. Однако они могут различаться использованными в их изготовлении растворителями (вода, спирт, масла, вазелин), анионами (хлориды, сульфаты, нитраты и т.д.). Это обуславливает определенную вариабельность получаемых результатов. Однако, поскольку панели включают в основном вещества, имеющие наиболее высокий аллергенный потенциал, в принципе получаемые результаты имеют определенный параллелизм, что позволяет использовать эти панели в клинических целях, но остается неясной достоверность результатов диагностики при тех или иных концентрациях солей металлов.

Таким образом, существует необходимость в определении нетоксичных концентраций солей металлов для постановки кожных проб.

Цель исследования – установить оптимальную концентрацию соли CrCl_3 в качестве аллергена путем постановки аппликационных кожных проб с растворами соли CrCl_3 разной концентрации для выявления сенсibilизации к нему.

Разработан и клинически апробирован метод аппликационного накожного тестирования с раствором соли CrCl_3 для выявления сенсibilизации организма к хрому.

Обследованы пациенты с непереносимостью зубопротезных материалов, имеющие несъемные ортопедические конструкции протезов (n=43); контрольную группу составили 40 практически здоровых человек.

Установлено, что наиболее оптимальной концентрацией раствора соли CrCl_3 для постановки аппликационных кожных проб является 3%. Концентрации раствора соли CrCl_3 0,5 и 1% недостаточны для более достоверного выявления аллергии к хрому у пациентов с непереносимостью зубных протезов. При концентрации раствора соли CrCl_3 5% появляется большое количество положительных реакций в контрольной группе, что позволяет отнести данную концентрацию к токсичной.

Предлагаемый нами подход диагностики аллергии на металлы помогает избежать ложноположительных реакций, возникших в результате токсичности соли, используемой в качестве аллергена.

Ключевые слова: аллергия, концентрация соли хрома, кожные пробы, диагностика.

Abstract.

The majority of panels for the detection of allergy to metals include solutions of their salts in concentrations about one g/100 ml or mol/l. However, they can differ in the solvents used in their production (water, alcohol, oils, vaseline), anions (chlorides, sulfates, nitrates, etc.). It causes a certain variability of the received results. But as panels include mainly the substances possessing the highest allergenic potential, in principle the obtained results have a certain overlapping that allows the use of these panels for clinical purposes, although the reliability of diagnosing results on these or those concentrations of metal salts remains unclear.

Thus, there is a necessity for the determination of non-toxic concentrations of metal salts for skin tests.

The objective of this research was to establish optimum concentration of CrCl_3 salt as an allergen by means of application skin tests with solutions of CrCl_3 salt of different concentration for identification of sensitization to it. The method of patch testing with a solution of CrCl_3 salt for revealing sensitization of an organism to chrome has been developed and clinically tested.

The following groups of patients have been surveyed: with intolerance to dental prosthetic materials, having fixed orthopedic designs of artificial prostheses (n=43); the control group consisted of almost healthy 40 persons.

It has been established that the optimal concentration of CrCl_3 salt solution for patch tests is three-percent.

Concentrations of 0,5 and 1% of CrCl_3 salt solution are insufficient for more reliable revealing of an allergy to chrome in patients with intolerance to tooth artificial prostheses. On 5% concentration of CrCl_3 salt solution there is a considerable quantity of positive reactions in the control group that allows to consider the given concentration as toxic.

The suggested approach to the diagnosing of allergy to metals helps to avoid false-positive reactions which have resulted from the toxicity of salt, used as an allergen.

Key words: allergy, concentration of chrome salt, skin tests, diagnosing.

В настоящее время частота различных типов аллергических реакций к компонентам дентальных сплавов, равно как и иммунобиологические эффекты катионов, высвобождающихся в результате коррозии металлосодержащих зубных протезов, изучены недостаточно.

В Республике Беларусь проблеме непереносимости зубопротезных материалов посвящен ряд исследований [1-4], что указывает на ее высокую актуальность.

Непереносимость зубных протезов из различных материалов по данным клинических исследований наблюдается в 15-43% [5, 6, 7]. По данным других авторов, только гальванические явления в полости рта встречаются в 6-14% случаев [8]. Такое несоответствие объясняется сложностью диагностики в полости рта, так как во рту могут находиться несколько материалов, каждый из которых может вызвать патологическую реакцию.

Одним из методов диагностики аллергии является постановка кожных тестов. Но, несмотря на достижения в области диагностики аллергии на зубопротезные материалы, специалисты сталкиваются с проблемой неясных результатов кожных тестов [9], что связано с токсическими и сомнительными результатами, которые обусловлены ошибками при их постановке. Например, при выборе высоких концентраций солей металлов могут возникать неспецифические токсические реакции, низкие концентрации могут стать предпосылкой для возникновения ложноотрицательных результатов.

Анализ специальной литературы убедительно показывает, что нет точных данных по воздействию на организм солей металлов в различных концентрациях при постановке аппликационных кожных проб (АКП). Так, Л.Д. Гожая [8] предлагает использовать высокоток-

сичный бихромат калия $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ в концентрации 0,5%, который по степени воздействия на организм относится к веществам I-го класса опасности. Рекомендуется также использовать хлорид никеля (II) NiCl_2 в концентрации 5%, при этом остается неясным, из чего исходила автор при выборе солей и их концентраций.

Другие авторы [6] предлагают использовать сульфаты и хлориды в концентрации 3%, хотя очевидно, что соли металлов различны по степени токсического воздействия на организм.

В большинство панелей для определения аллергии к металлам входят растворы солей Ni^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Cr^{3+} , Mn^{2+} , Ti^{3+} , Zn^{2+} и т.д. в концентрациях порядка г/100 мл или моль/л. Однако они могут различаться использованными в их изготовлении растворителями (вода, спирт, масла, вазелин), анионами (хлориды, сульфаты, нитраты и т.д.). Это обуславливает определенную вариабельность получаемых результатов. Однако, поскольку панели включают в основном вещества, имеющие наиболее высокий аллергенный потенциал, в принципе получаемые результаты имеют определенный параллелизм, что позволяет использовать эти панели в клинических целях [10], но остается неясной достоверность результатов диагностики при тех или иных концентрациях солей металлов.

Таким образом, существует необходимость в определении нетоксичных концентраций солей металлов для постановки кожных проб.

Цель исследования – установить оптимальную концентрацию соли CrCl_3 в качестве аллергена путем постановки аппликационных кожных проб с растворами соли CrCl_3 разной концентрации для выявления сенсibilизации к нему.

Методы

Проведено обследование 83 пациентов в возрасте от 39 до 73 лет, из них 6 мужчин и 77 женщин. Из числа обследованных нами было сформировано 2 группы.

В первую группу вошли 43 пациента, направленные в клинику кафедры общей стоматологии с курсом ортопедической стоматологии УО «ВГМУ» с непереносимостью зубопротезных материалов, имеющие несъемные ортопедические конструкции протезов. Все пациенты, включенные в исследование, дали и собственноручно заполнили добровольное информированное согласие на участие в работе.

Во вторую группу (контрольную) вошли 40 практически здоровых человек, не предъявляющих жалоб на неприятные ощущения и не имеющие тяжелых общесоматических и гормональных заболеваний. Для большей точности результатов исследования (исключения положительных результатов за счет наличия сенсibilизации к металлам без характерных клинических проявлений) планировалось включение пациентов в данную группу без металлических конструкций в полости рта. Однако, если учесть, что в развитых странах мира к 40 годам практически все население имеет в ротовой полости чужеродные зубопротезные материалы, мы включали в обследование пациентов с количеством зубопротезных единиц

не более 5, время пользования которыми составляло менее 5 лет.

Сформированные группы сопоставимы по возрастной и половой категориям.

Симптомы непереносимости зубопротезных материалов в полости рта могут являться как признаками соматических заболеваний, так и заболеваний органов полости рта. Отсутствие четко выраженных патогномичных симптомов, характерных только для аллергии на зубопротезные материалы, обусловило выбор критериев включения и исключения пациентов в исследование (табл. 1).

Для снижения роли гальванических токов в этиологии развивавшихся симптомокомплексов в исследуемой группе, пациенты с наличием в полости рта двух и более разнородных сплавов (например, штампованно-паянного и литого мостовидного протеза) исключались из исследования. Но у некоторых пациентов с наличием одного типа причинной конструкции, включенных в исследование, определялись гальванотоки, наличие которых мы связываем не с общепринятым представлением о коррозии и наличием индуцированных гальванических токов металлическими зубопротезными материалами в полости рта, а с наличием хронического аллергического или неспецифического воспаления за счет сенсibilизации системы иммунитета к металлам.

Таблица 1 – Критерии включения/исключения пациентов в исследование

Критерии включения	Критерии исключения
Установление пациентом причинно-следственной связи между возникновением симптомов непереносимости в полости рта и фактом зубопротезирования	При невозможности установления пациентом причинно-следственной связи между возникновением симптомов непереносимости в полости рта и фактом зубопротезирования
Отсутствие кандидоза в полости рта	Наличие кандидоза в полости рта
Пациенты, не принимающие регулярно стероидные и/или нестероидные препараты	Регулярный прием стероидных и/или нестероидных препаратов
Пациенты с наличием одного типа причинной конструкции в полости рта	Наличие двух и более разнородных сплавов в полости рта
Пациенты, не принимающие антигистаминные препараты	Пациенты, принимающие антигистаминные препараты
Отсутствие хронических заболеваний ЖКТ	Наличие хронических заболеваний ЖКТ
Информированное согласие на прохождение всего объема исследований, предусмотренных протоколом	Отказ от прохождения всего объема исследований, предусмотренных протоколом
Возраст от 18 лет и старше	Возраст менее 18 лет

Аллергообследование пациентов начинали с заполнения анкеты, разработанной нами, что позволило выявить детали аллергологического анамнеза, имеющего важное значение в диагностике непереносимости. Отмеченное в анкетах наличие сопутствующей патологии органов и систем служило поводом для назначения дополнительных консультаций специалистов соответствующего профиля, а также проведения анализа клинических аспектов жалоб у пациентов после ортопедического лечения несъемными конструкциями с возникшими симптомами непереносимости.

С целью исключения ложноположительных реакций при оценке кожных проб, которые возникают при расчесывании кожи в области последних, пластырь с аллергеном наклеивался в область спины по правой и левой лопаточным линиям.

Для постановки кожных проб нами была выбрана соль CrCl_3 как малоопасное вещество в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 «Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности».

Соединения Cr^{+6} токсичнее соединений Cr^{+2} и Cr^{+3} . Соединения Cr^{+2} нестойкие и быстро окисляются до Cr^{+3} . Поэтому в качестве тестовой субстанции нами была заказана соль Cr^{+3} , встречающаяся в составе неблагородных сплавов, по каталогу Sigma-Aldrich Inc. и характеризовалась чистотой 99,9%.

Всем участникам исследования в двух группах с целью подбора нетоксичных концентраций солей металлов осуществлялась постановка аппликационного кожного тестирования с CrCl_3 в различных концентрациях: 0,5, 1, 3 и 5%, на вазелиновой основе с использованием в качестве аппликатора лейкопластыря «Унипласт Фиксирующий» 5×500 см. Результаты постановки АП оценивались через 3, 24 и 48 часов.

В качестве негативного контроля использовался чистый медицинский вазелин.

Обновление диагностических растворов проводили не реже 2-3 недель.

Интерпретация результатов кожного тестирования проводилась согласно общепринятой методике [11].

Пациентам давались соответствующие рекомендации по проведению гигиенических процедур на период тестирования. Оценка результатов проводилась через 3, 24, 48 часов.

Исследование одобрено этическим комитетом Витебской областной клинической больницы.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0.

Результаты

Результаты определения нетоксичной концентрации раствора соли CrCl_3 .

При проведении АКП с раствором соли CrCl_3 (0,5%) в группе пациентов с непереносимостью металлов ($n=43$) через 3 часа после постановки положительных и сомнительных реакций не наблюдалось (табл. 2).

Спустя 24 часа число отрицательных реакций составило 35 (81,4%), сомнительных – 2 (4,6%), а слабоположительных – 6 (14%). По истечении 48 часов количество отрицательных реакций составило 32 (74,4%), сомнительные реакции стали слабоположительными – 9 (20,9%) и положительными – 2 (4,6%).

Данные, полученные в результате обследования пациентов контрольной группы ($n=40$), свидетельствуют о том, что исследуемая концентрация не вызывает ложноположительных реакций токсического генеза (табл. 3).

Результаты проведения АП с раствором

Таблица 2 – Результаты проведения аппликационных проб с раствором соли CrCl_3 (0,5%) в группе пациентов с непереносимостью металлов ($n=43$) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных результатов (абс.) и их выраженность					Всего +
	-	+-	+	++	+++	
3	43	-	-	-	-	0
24	35	2	6	-	-	8
48	32	-	9	2	-	11

соли CrCl_3 (1%) полностью совпали с вышеописанными данными по концентрации 0,5% для опытной и контрольной групп пациентов.

Особый интерес вызвали результаты АП с раствором соли CrCl_3 в концентрации 3%. Через 3 часа после постановки количество отрицательных результатов составило 43 (100%), сомнительных, слабopоложительных и положительных реакций не выявлено (табл. 4).

Спустя 24 часа число отрицательных реакций составило 28 (65,1%), сомнительных – 1 (2,3%), количество слабopоложительных результатов 8 (18,6%), положительных – 6 (13,95%), при этом нужно отметить, что в контрольной группе появилась одна слабopоложительная реакция.

После 48 часов количество отрицательных реакций снизилось до 24 (55,8%), сомнительные реакции исчезли, слабopоложительных реакций стало 4 (9,3%), положительных

– 12 (27,9%) и количество сильноположительных составило 3 (7%).

Возникновение сомнительных реакций в контрольной группе можно объяснить либо наличием скрытой сенсибилизации к металлам, либо превышением порога токсичности данной соли в отношении кожи (табл. 5).

После постановки АП с раствором соли CrCl_3 (5%) в группе пациентов с непереносимостью металлов (n=43) через 3 часа отметили следующие результаты: отрицательными пробы оказались у 34 (79,1%) пациентов, сомнительные у 8 (18,6%), слабopоложительные 1 (2,3%), положительные реакции отсутствовали (табл. 6). В контрольной группе (n=40) пациентов отмечена одна слабopоложительная (2,5%) и 6 (15%) сомнительных реакций (табл. 7).

Спустя 24 часа число отрицательных реакций составило 22 (51,2%), сомнительных – 2 (4,6%), а слабopоложительных – 8 (18,6%).

Таблица 3 – Результаты проведения аппликационных проб с раствором соли CrCl_3 (0,5%) в контрольной группе пациентов (n=40) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных результатов (абс.) и их выраженность					Всего +
	-	+ -	+	++	+++	
3	40	-	-	-	-	0
24	40	-	-	-	-	0
48	40	-	-	-	-	0

Таблица 4 – Результаты проведения аппликационных проб с раствором соли CrCl_3 (3%) в группе пациентов с непереносимостью металлов (n=43) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных результатов (абс.) и их выраженность					Всего +
	-	+ -	+	++	+++	
3	43	-	-	-	-	0
24	28	1	8	6	-	15
48	24	-	4	12	3	19

Таблица 5 – Результаты проведения аппликационных проб с раствором соли CrCl_3 (3%) в контрольной группе пациентов (n=40) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных результатов (абс.) и их выраженность					Всего +
	-	+ -	+	++	+++	
3	40	-	-	-	-	0
24	39	1	-	-	-	1
48	38	2	-	-	-	2

Таблица 6 – Результаты проведения аппликационных проб с раствором соли CrCl_3 (5%) в группе пациентов с непереносимостью металлов (n=43) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных результатов (абс.) и их выраженность					Всего +
	-	+ -	+	++	+++	
3	34	8	1	-	-	9
24	22	2	8	6	5	21
48	19	-	6	10	8	24

Таблица 7 – Результаты проведения аппликационных проб с раствором соли CrCl_3 (5%) в контрольной группе пациентов (n=40) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных результатов (абс.) и их выраженность					Всего +
	-	+ -	+	++	+++	
3	33	6	1	-	-	7
24	33	-	4	3	-	7
48	33	-	-	4	3	7

Количество положительных результатов составило 6 (14%), и у 5 человек появились сильноположительные (11,6%). В контрольной группе пациентов было выявлено 4 (10%) положительных результата и появилось 3 (11,6%) сильноположительных.

По истечении 48 часов количество отрицательных реакций уменьшилось до 19 (44,2%), сомнительные реакции исчезли, слабоположительных стало – 6 (14%), положительных – 10 (23,3%) и сильноположительных – 8 (18,6%).

Возникновение 6 (15%) сомнительных реакций и 1 (2,5%) положительной в контрольной группе пациентов указывает на превышение порога токсичности данной соли в отношении кожи (табл. 7).

Обсуждение

Проведение АП с раствором соли CrCl_3 в концентрации 0,5% и 1% в группе пациентов с непереносимостью металлов (n=43) показало, что через 3 часа сомнительные и положительные реакции отсутствовали, а через 24 и 48 часов появлялись положительные реакции в опытной группе пациентов. В контрольной группе пациентов (n=40) сомнительные и положительные реакции отсутствовали и через 48 часов, что говорит об отсутствии токсического эффекта. Однако такая концентрация соли явно недостаточна для более точного вы-

явления сенсibilизации по сравнению с 3% раствором соли CrCl_3 , при которой количество положительных реакций в исследуемой группе увеличилось на 7 (46,6%) через 24 часа после постановки. В контрольной группе была зарегистрирована одна сомнительная реакция, что можно связать с повышенной чувствительностью кожи к раздражителям, либо с наличием скрытой сенсibilизации у данного пациента. Спустя 48 часов количество положительных реакций с 3% солью у пациентов с непереносимостью увеличилось на 8 (58%) по сравнению с более низкими концентрациями, а в контрольной группе появилась еще один пациент со слабой гиперемией (всего два пациента) в месте постановки АП с 3% раствором соли CrCl_3 . Полученные результаты, скорее всего, связаны с наличием скрытой сенсibilизации к CrCl_3 , так как гиперемия появилась не сразу, а через 24 и 48 часов после постановки.

Однако при концентрации в 5% раствора соли CrCl_3 количество положительных реакций в контрольной группе составило 7 (17,5%) от общего числа пациентов. Отмеченное увеличение положительных реакций в первые 3 часа свидетельствует о значительном снижении специфичности за счет токсического воздействия раствора соли CrCl_3 в концентрации 5%. Конечно же, увеличилось количество положительных реакций и в основной группе, но рассматривать данное повышение как увеличение

диагностической чувствительности не представляется возможным, так как очевиден токсический эффект для данной концентрации.

При интерпретации результатов кожного тестирования согласно рекомендациям ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group) необходимо учитывать – сомнительные реакции («?») при расчете индекса реакции (Reaction Index, RI) для определения уместности применения тестовых субстанций, который, по мнению Brasch J. и Henseler T., предложивших его, позволяет выявить тестовые субстанции, дающие неоднозначные и сомнительные результаты [12, 13]. Считается, что применение индекса реакции (RI) позволяет определить диагностическую значимость тестовых субстанций (солей металлов), использованных ими в исследовании для кожного аппликационного алерготестирования; выявить те из них, в отношении которых регистрируется наибольшее количество сомнительных или малодостоверных результатов. Для исключения ложноположительных результатов при проведении исследований авторы предпочитают учитывать все слабовыраженные реакции как сомнительные [6]. Наши исследования показали, что при концентрации раствора соли CrCl_3 0,5%, 1%, 3% сомнительные реакции практически не возникают, либо появляются через 24 часа и через 48 переходят в слабоположительные или положительные реакции, которые не вызывают сомнений. А для 5% концентрации раствора соли CrCl_3 сомнительных реакций достаточно много уже через 3 часа после постановки АП как в контрольной, так и в основной группах, что очень точно указывает на то, что эти реакции – результат токсического воздействия 5% раствора соли CrCl_3 на кожу пациентов.

Данные анамнеза и результаты клинического обследования пациентов не позволяют достоверно установить компоненты дентальных сплавов, являющиеся причиной развития патологического процесса, и, соответственно, практически невозможно произвести расчет диагностической эффективности. Поэтому предложенный нами подход к определению оптимальной концентрации раствора соли CrCl_3 имеет большое значение для выбора диагностически значимой и нетоксичной концентрации для соли CrCl_3 , которая составила 3%.

Заключение

1. Установлено, что 3% концентрация раствора соли CrCl_3 является нетоксичной, но диагностически значимой.

2. Концентрации раствора соли CrCl_3 0,5% и 1% недостаточны для более достоверного выявления аллергии к хрому у пациентов с непереносимостью зубных протезов.

3, 5% раствор соли CrCl_3 при проведении аппликационного тестирования является токсичным для эпидермиса и ведет к возникновению неспецифического воспаления, которое не всегда можно дифференцировать с положительными кожными пробами.

Литература

1. Brasch, J. Patch test results in schoolchildren. Results from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) and the German Contact Dermatitis Research Group (DKG) / J. Brasch, J. Geier. – Contact Dermatitis. – 1997 Dec. – Vol. 37, N 6. – P. 286-293.
2. Epidemiology of contact allergy: an estimation of morbidity employing the clinical epidemiology and drug-utilization research (CE-DUR) approach / A. Schnuch [et al.] / Contact Dermatitis. – 2002 Jul. – Vol. 47, N 1. – P. 32-39.
3. Мойсейчик, П. Н. Формирование аллергических реакций в зависимости от сочетанного воздействия гаптенов / П. Н. Мойсейчик, Н. А. Скепьян // Состояние стоматологической помощи населению и пути ее усовершенствования в условиях переходной экономики : материалы 3 съезда стоматологов Беларуси. – Минск, 1997. – С. 213-214.
4. Прогнозирование, диагностика и профилактика аллергических реакций в ортопедической стоматологии : метод. рек. / сост. : П. Н. Мойсейчик [и др.]. – Минск, 1999. – 23 с.
5. Титов, П. Л. Оценка сенсибилизации организма к ионам металлов *in vivo* у лиц с предполагаемым неблагоприятным локальным воздействием дентальных сплавов / П. Л. Титов // Белорусский медицинский журнал. – 2004. – № 4. – С. 89-92.
6. Аллергия в стоматологической практике / С. В. Федорович [и др.]. – Барановичи, 2001. – 182 с.
7. Лебедев, К. А. Непереносимость зубопротезных материалов / К. А. Лебедев, А. В. Митронин, И. Д. Понякина. – М. : Либроком, 2010. – 208 с.
8. Гожая, Л. Д. Аллергические и токсико-химиче-

- ские стоматиты, обусловленные материалами зубных протезов : метод. пособие для врачей-стоматологов / Л. Д. Гожая. – М., 2000. – 31 с.
9. Полуев, В. И. Профессиональные риски и профессиональная ответственность работников стоматологического профиля / В. И. Полуев, В. К. Леонтьев, В. Т. Шестаков // Стоматология для всех. – 2001. – № 2. – С. 40-43.
 10. Mallo Perez, L. Intraoral contact allergy to materials used in dental practice. A critical review / L. Mallo Perez, C. Diaz Donado // Med. Oral. – 2003 Nov-Dec. – Vol. 8, N 5. – P. 334-347.
 11. Новиков, Д. К. Лекарственная аллергия / Д. К. Новиков, Ю. В. Сергеев, П. Д. Новиков. – М. : Нац. акад. микологии, 2001. – 313 с.
 12. Brasch, J. Evaluation of patch test results by use of the reaction index. An analysis of data recorded by the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) / J. Brasch, J. Geier, T. Henseler // Contact Dermatitis. – 1995 Dec. – Vol. 33, N 6. – P. 375-380.
 13. Brasch, J. The reaction index: a parameter to assess the quality of patch test preparations / J. Brasch, T. Henseler // Contact Dermatitis. – 1992 Sep. – Vol. 27, N 3. – P. 203-204.

*Поступила 08.07.2014 г.
Принята в печать 05.08.2014 г.*

Сведения об авторах:

Карпук И.Ю. – к.м.н., доцент кафедры общей стоматологии с курсом ортопедической стоматологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, г. Витебск, ул. Правды, д. 66, кв. 112. Тел.моб.: +375 (29) 711-97-36, e-mail: karpuik@mail.ru – Карпук Иван Юрьевич.

© ГОРОДЕЦКАЯ И.В., ЗАГНОЙКО Э.А., 2014

ОТНОШЕНИЕ СТУДЕНТОВ ВГМУ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЙТИНГОВОЙ СИСТЕМЫ ОЦЕНКИ ЗНАНИЙ

ГОРОДЕЦКАЯ И.В., ЗАГНОЙКО Э.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

Проанализированы результаты анкетирования 660 студентов лечебного, фармацевтического и стоматологического факультетов ВГМУ. Обобщены мнения студентов о необходимости использования результатов рейтинга при выставлении итоговой оценки в зачетную книжку и о влиянии рейтинговой оценки на экзаменационную итоговую оценку, а также предложения студентов по усовершенствованию рейтинговой системы оценки знаний. Установлено, что большинство студентов всех факультетов считают целесообразным использовать рейтинг при выставлении итоговой оценки в зачетную книжку. Рейтинг повысил итоговые оценки на экзаменах студентам с отличной успеваемостью и уменьшил – студентам со средней и низкой успеваемостью. Основными предложениями студентов по усовершенствованию рейтинговой системы оценки знаний являются: не использовать рейтинг для понижения итоговой оценки, объявлять оценки в конце каждого занятия, упростить и сделать бесплатной процедуру повышения рейтинга, не применять рейтинговую систему для непрофилирующих предметов, своевременно знакомить студентов с рейтингом.
Ключевые слова: рейтинг, инновационная педагогика.

Abstract.

The results of the questioning of 660 students of medical, pharmaceutical and stomatological faculties of VSMU have been analyzed. The students' opinions about the necessity of using their rating results while deciding on an over-all mark in the record-book, and about the influence of the rating mark on the final examination mark, as well as the students' suggestions concerning the improvement of the rating system of knowledge assessment have been generalized. It has been established that the majority of the students of all faculties consider the use of their rating marks expedient while deciding on an over-all mark. The rating marks have raised the final marks at examinations of the students with excellent academic achievement and reduced those of the students with average and low academic achievement. The main proposals of the students concerning the improvement of the rating system of knowledge assessment are: not to use rating marks for the lowering of a final mark, to announce the marks at the end of each lesson, to simplify and make free of charge the procedure of rating mark increasing, not to use the rating system with regard to not specialized subjects, to acquaint the students with their rating marks in due time.
Key words: rating, innovative pedagogics.

Рейтинговая система – это принцип, который позволяет количественно, путем накопления условных единиц (баллов) оценить результаты учебной деятельности студентов при изучении ими дисциплин за весь период обучения [1]. Цель использования рейтинговой системы – активизация учебной деятельности студентов, стимуляция их планомерной, систематической работы над изучением учебного материала, формирование побуждения заниматься в течение всего периода обучения [2].

Главными задачами использования рейтинговой системы являются: 1) стимулирова-

ние студентов к активному и равномерному усвоению образовательных программ высшего профессионального образования; 2) повышение уровня организации образовательного процесса; 3) получение дифференцированной и разносторонней информации о качестве и результативности обучения, а также о персональных достижениях студентов для их материального поощрения, рекомендации для обучения в магистратуре и аспирантуре [3-6].

Цель – выяснить отношение студентов Витебского государственного медицинского университета (ВГМУ) к необходимости ис-

пользования результатов рейтинга при выставлении итоговой оценки в зачетную книжку и о влиянии рейтинговой оценки на экзаменационную итоговую оценку, а также обобщить предложения студентов по усовершенствованию рейтинговой системы оценки знаний.

Методы

Материалы исследования: было опрошено 660 студентов: 300 студентов лечебного (2 курс - 60, 3 курс - 60, 4 курс - 60, 5 курс - 60, 6 курс - 60), 240 студентов фармацевтического (2 курс - 60, 3 курс - 60, 4 курс - 60, 5 курс - 60) и 120 студентов стоматологического (2 курс - 30, 3 курс - 30, 4 курс - 30, 5 курс - 30) факультетов.

Были предложены следующие вопросы:

1) «Ваше отношение к использованию результатов рейтинга при выставлении итоговой оценки в зачетную книжку».

2) «Как повлиял рейтинг на Ваши итоговые оценки на экзаменах?».

3) «Ваши предложения по усовершенствованию рейтинговой системы».

Результаты

На первый вопрос: «Ваше отношение к использованию результатов рейтинга при выставлении итоговой оценки в зачетную книжку» студенты лечебного факультета ответили следующим образом: 24% студентов с отличной успеваемостью, 43% со средней и 45% с низкой успеваемостью считают, что нужно использовать рейтинг при выставлении итоговой оценки (рис. 1). С вариантом ответа «не нужно использовать» согласны 42% студентов с отличной успеваемостью, 33% со средней и 34% с низкой успеваемостью (рис. 2). Вариант ответа «затрудняюсь ответить» выбрали 34% студентов с отличной успеваемостью, 24% со средней и 21% с низкой успеваемостью (рис. 3).

Студенты фармацевтического факультета ответили так: 45% отличников, 51% средне-успевающих студентов и 27% респондентов с низкой успеваемостью ответили, что нужно использовать рейтинг при выставлении итоговой оценки в зачетную книжку (рис. 1). 32% студентов с отличной успеваемостью, 14% со средней

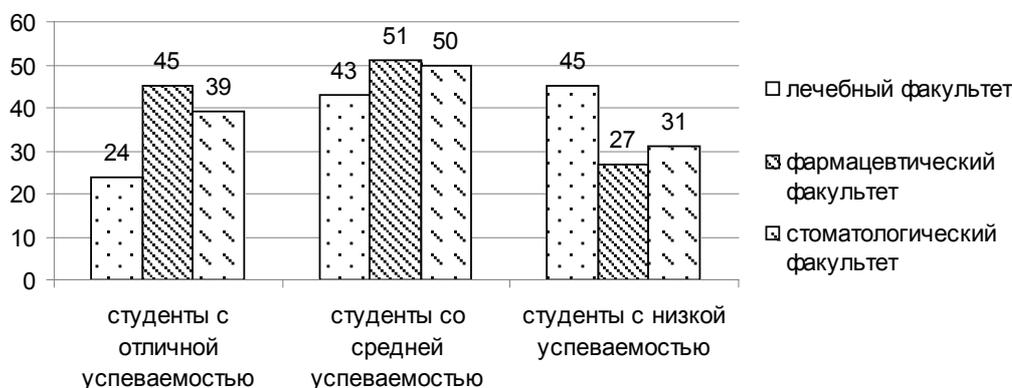


Рисунок 1 – Результаты распределения ответа «нужно использовать рейтинг при выставлении итоговой оценки в зачетную книжку».

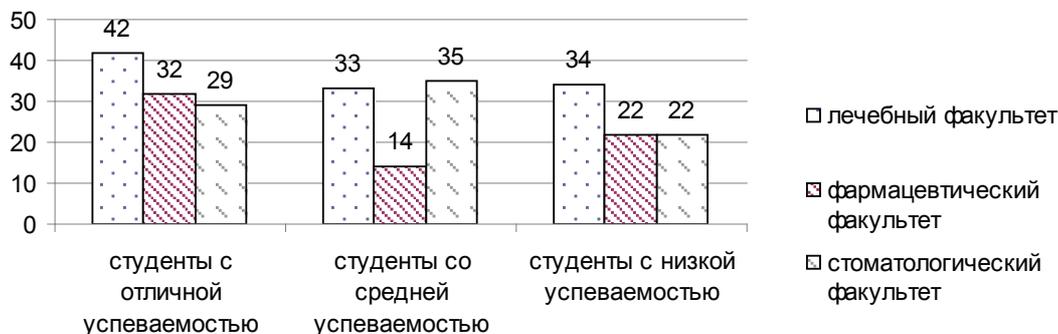


Рисунок 2 – Результаты распределения ответа «не нужно использовать рейтинг при выставлении итоговой оценки в зачетную книжку».

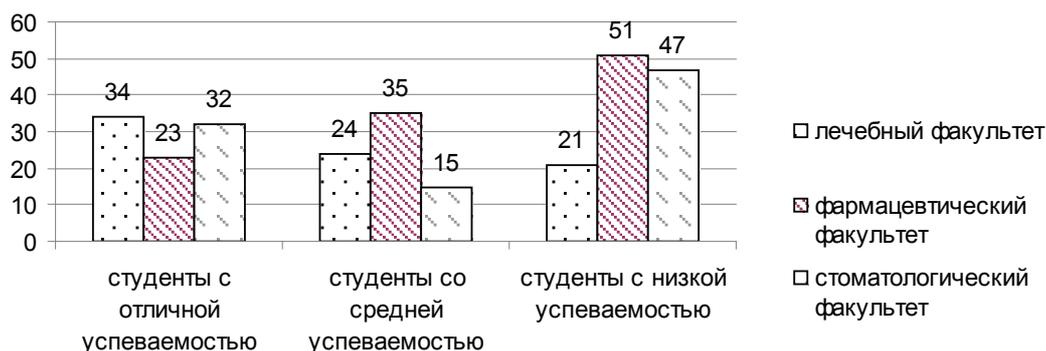


Рисунок 3 – Результаты распределения ответа «затрудняюсь ответить о необходимости выставления итоговой оценки в зачетную книжку с учетом рейтинга».

и 22% с низкой успеваемостью посчитали, что его не нужно использовать (рис. 2). Вариант ответа «затрудняюсь ответить» выбрали 23% студентов с отличной успеваемостью, 35% со средней и 51% с низкой успеваемостью (рис. 3).

Среди студентов стоматологического факультета вариант ответа «нужно использовать» результаты рейтинга выбрали 39% студентов с отличной успеваемостью, 50% со средней и 31% с низкой успеваемостью (рис. 1). С вариантом ответа «не нужно использовать» согласны 29% студентов с отличной успеваемостью, 35% со средней и 22% с низкой успеваемостью (рис. 2). Вариант ответа «затрудняюсь ответить» отметили 32% студентов с отличной успеваемостью, 15% со средней и 47% с низкой успеваемостью (рис. 3).

В целом по факультетам: 36% студентов с отличной успеваемостью, 48% со средней и 34% с низкой успеваемостью считают, что нужно использовать рейтинг при выставлении итоговой оценки в зачетную книжку. С этим не согласны 34% респондентов с отличной успеваемостью, 27% со средней и 26% с низкой успеваемостью.

На второй вопрос: «Как повлиял рейтинг на Ваши итоговые оценки на экзаменах?» студенты лечебного факультета ответили следующим образом: оценки повысились у 28% студентов с отличной успеваемостью, у 40% со средней и у 20% с низкой успеваемостью (рис. 4). Вариант ответа «оценки снизились» выбрали 36% студентов с отличной успеваемостью, 30% со средней и 40% с низкой успеваемостью (рис. 5). Вариант ответа «оценки не изменились» отметили 36% студентов с отличной успеваемостью, 30% со средней и 40% с низкой успеваемостью (рис. 6).

Студенты фармацевтического факультета ответили так: 40% студентов с отличной успеваемостью отметили, что оценки повысились, аналогично ответили 31% студентов со средней успеваемостью и 19% с низкой успеваемостью (рис. 4). 20% студентов с отличной успеваемостью, 44% со средней и 32% с низкой успеваемостью указали, что оценки снизились (рис. 5). Вариант ответа «оценки не изменились» выбрали 40% студентов с отличной успеваемостью, 25% со средней и 49% с низкой успеваемостью (рис. 6).

Среди студентов стоматологического факультета вариант ответа «оценки повысились» выбрали 30% студентов с отличной успеваемостью, 24% со средней и 46% с низкой успеваемостью (рис.4). Вариант ответа «оценки снизились» указали 35% студентов с отличной успеваемостью, 38% со средней и 30% с низкой успеваемостью (рис. 5). Вариант ответа «оценки не изменились» выбрали 35% респондентов с отличной успеваемостью, 38% со средней и 24% с низкой успеваемостью (рис. 6).

В целом по факультетам: 33% студентов с отличной успеваемостью, 32% со средней и 28% с низкой успеваемостью считают, что в результате использования рейтинга оценки на экзамене повысились. 30% студентов с отличной успеваемостью, 37% со средней и 34% с низкой успеваемостью указали, что рейтинг снизил их оценки на экзамене.

Третий вопрос: «Ваши предложения по усовершенствованию рейтинговой системы».

Студенты лечебного и фармацевтического факультетов с отличной успеваемостью внесли следующие предложения:

- использовать только повышающий рейтинг;

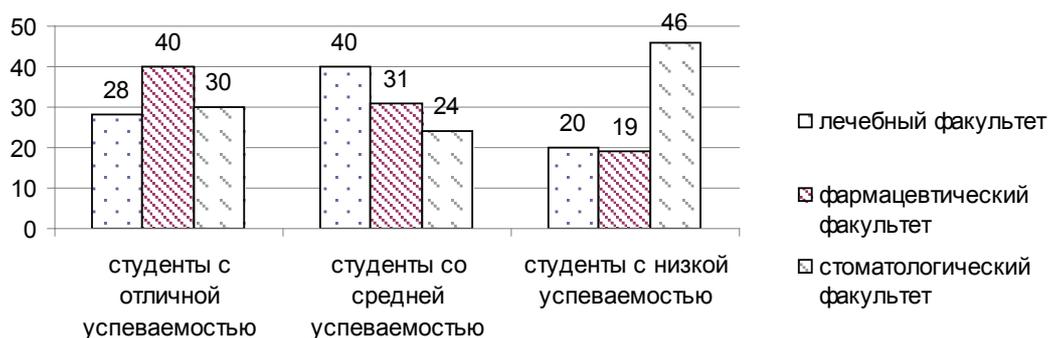


Рисунок 4 – Результаты распределения ответа «оценки повысились».

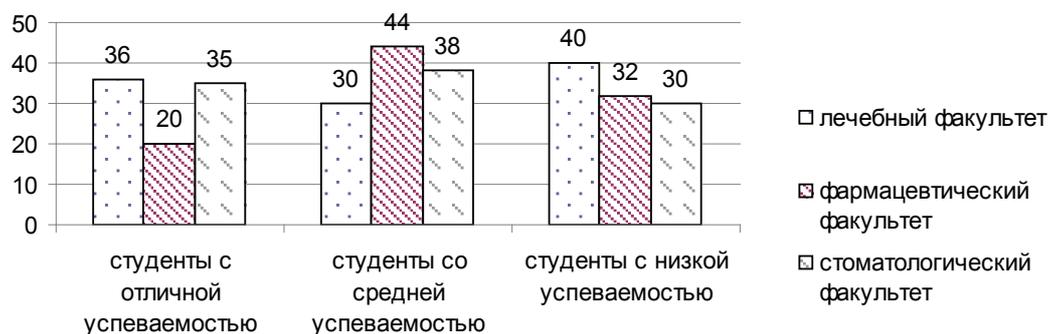


Рисунок 5 – Результаты распределения ответа «оценки снизились».

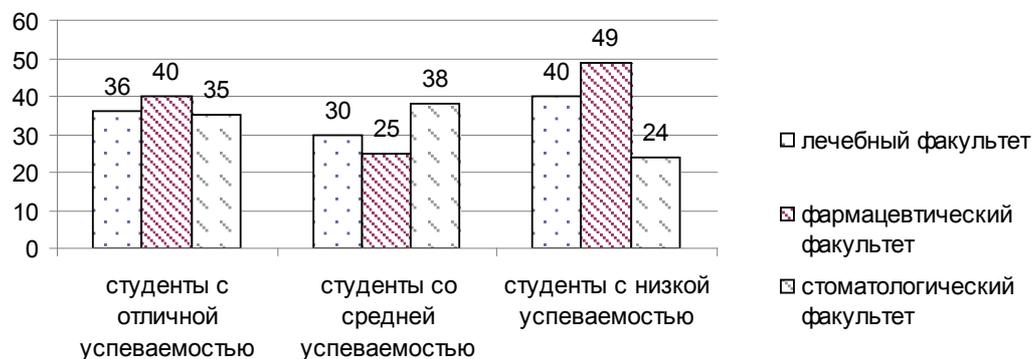


Рисунок 6 – Результаты распределения ответа «оценки не изменились».

- не использовать рейтинг за цикл, который меньше 5 дней (меньше 5 оценок);

- рейтинг (раз он существует) должен приносить пользу студентам, его нужно использовать в целях помощи студенту и учитывать только в том случае, если это повысит оценку в зачётке и не использовать для понижения.

Студенты стоматологического факультета, имеющие высокий балл успеваемости считают, что необходимо регулярно обновлять рейтинг на кафедрах.

Студенты лечебного факультета со сред-

ней успеваемостью предлагают сделать бесплатным повышение рейтинга.

На стоматологическом факультете студенты со средним баллом успеваемости считают необходимым:

- пересмотреть пункты, понижающие рейтинг;

- при пропусках по уважительной причине в рейтинг выставлять не минимальную оценку, а среднюю за семестр;

- не применять рейтинговую систему при сдаче зачетов по непрофилирующим предметам.

Заключение

1. Большинство студентов всех факультетов считают целесообразным использовать рейтинг при выставлении итоговой оценки в зачетную книжку на экзаменах.

2. Рейтинг повысил итоговые оценки на экзаменах студентам с отличной успеваемостью и уменьшил – со средней и низкой.

3. Основные предложения студентов по усовершенствованию рейтинговой системы: не использовать рейтинг для понижения итоговой оценки, упростить и сделать бесплатной процедуру повышения рейтинга, не применять рейтинговую систему для непрофилирующих предметов.

Литература

1. Боброва, Л. Н. Рейтинговая система оценки качества обучения / Л. Н. Боброва // Наука и школа. – 2005. – № 6. – С. 2-4.
2. Касимов, Р. Л. Рейтинговый контроль / Р. Л. Касимов // Высшее образование в России. – 1994. – № 2. – С. 83.
3. Кругликов, В. И. Рейтинговая система диагностики учебного процесса в вузе / В. И. Кругликов // Высшее образование в России. – 1996. – № 2. – С. 100-102.
4. Рейтинговая система оценки знаний глазами студентов / Н. Ю. Коневалова [и др.] // Вестник ВГМУ. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 116-124.
5. Городецкая, И. В. Лаборатория инновационной педагогики ВГМУ / И. В. Городецкая, Н. Ю. Коневалова // Вестник ВГМУ. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 117-122.
6. Городецкая, И. В. Проблема лидерства в студенческой среде ВГМУ / И. В. Городецкая, В. В. Горбачёв, Н. А. Клопов // Вестник ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 121-128.

Поступила 12.09.2013 г.

Принята в печать 05.08.2014 г.

Сведения об авторах:

Городецкая И.В. – д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Загнойко Э.А. – студентка 4 курса лечебного факультета УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра нормальной физиологии. Тел. раб.: +375 (212) 37-07-54 – Городецкая Ирина Владимировна.

**МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ,
ПОСВЯЩЕННАЯ 80-ЛЕТИЮ ВГМУ
«ОПТИМИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО МЕДИЦИНСКОГО
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ: ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ
КОМПЕТЕНТНОСТЬ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ И СТУДЕНТА И ИННОВАЦИИ»**



Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Международной научно-практической конференции, посвященной 80-летию ВГМУ «Оптимизация высшего медицинского и фармацевтического образования: профессиональная компетентность преподавателя и студента и инновации».

Конференция призвана обобщить накопленный опыт работы учебных заведений и обсудить вопросы, связанные с дальнейшим развитием непрерывного медицинского и фармацевтического образования. Планируется рассмотреть теоретические, научные аспекты и практические пути решения дальнейшего совершенствования организации учебного процесса, применения новых форм учебно-воспитательной и методической работы, информационных и педагогических технологий, а также углубления интеграции обучения, науки, практического здравоохранения и фармации. Конференция будет способствовать установлению и расширению контактов между учебными заведениями Республики Беларусь, России, республик СНГ и зарубежных стран.

МЕСТО И ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ:

Республика Беларусь, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
Главный учебный корпус УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», 3-4 ноября 2014 года.

ТЕМАТИКА ОСНОВНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ

- Реализация компетентного подхода в образовательном процессе медицинских вузов.
- Практическая направленность обучения в медицинском вузе.
- Использование инновационных педагогических технологий в процессе преподавания.
- Использование дистанционных форм обучения в медицинских университетах.
- Дополнительное медицинское и фармацевтическое образование: опыт и перспективы.
- Стратегия развития экспорта образовательных услуг в сфере высшего образования – совершенствование форм и методов подготовки иностранных граждан.
- Воспитание в системе непрерывного медицинского образования.

Программа конференции включает актовые лекции, пленарные доклады, круглые столы, мастер-классы.

Рабочие языки конференции: русский и английский.

Участие в конференции – бесплатное.

ФОРМЫ УЧАСТИЯ В КОНФЕРЕНЦИИ:

Устное сообщение

Продолжительность пленарного доклада – 20 минут.

Продолжительность секционного доклада – 7-10 минут.

Наши контакты:

Тел./факс: +375 (212) 26-10-93

E-mail: admin@vsmu.by, admin@vgmu.vitebsk.by.

web-сайт: www.vsmu.by

ИТОГИ ПРОВЕДЕНИЯ АКЦИИ «ЗА ЗДОРОВУЮ ЖИЗНЬ-2014»

Сотрудниками кафедры факультетской терапии Витебского государственного медицинского университета в течение 9 лет в период проведения международного фестиваля искусств «Славянский базар в Витебске» проводится медико-профилактическая акция «За здоровую жизнь». В текущем году с 10.07.2014 по 13.07.2014 гг. в «Городе мастеров» профессор Козловский В.И. и аспирант Симанович А.В. организовали аналогичную акцию, целью которой было обучить студентов проведению массовых методов обследования населения и оценке качества лечебных мероприятий у пациентов с артериальной гипертензией и коморбидными состояниями.

В задачи акции входило определение артериального давления, оценка пиковой скорости выдоха, ортостатических реакций, частоты некоторых факторов риска артериальной гипертензии у респондентов различных возрастных групп, анализ особенностей лечения респондентов с артериальной гипертензией, оценка приверженности к лечению, статистическая обработка полученных данных.

В результате проведенной акции обследовано 1067 респондентов с выявлением ряда факторов риска сердечно-сосудистой патологии, в т.ч. ожирения. Общее число измерений артериального давления составило 2272, окружности талии – 1067, веса – 2560, пиковой скорости выдоха – 2612.

Сотрудниками кафедры факультетской терапии (профессором, д.м.н. В.И. Козловским, аспирантом А.В. Симанович, ассистентом Т.Н. Дусовой) оказана консультативная помощь по организации обследования и лечения 204 респондентам.

1215 участников акции получили флаеры, содержащие информацию о спектре медицинских услуг, оказываемых клиникой Витебского государственного медицинского университета.

23 студента прошли практику подготовки, организации и проведения массовых медико-профилактических акций.

В настоящее время в рамках СНО группа студентов проводит формирование базы данных для детальной обработки полученных данных и подготовку их к печати.

Особенностью работы в 2014 году явилось сотрудничество с кафедрой пульмонологии БелМАПО и ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» в формировании анкет и баз данных, последующего представления данных.



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.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается.

Требования к рукописи

Рукопись статьи представляется на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке). Объем полноразмерной оригинальной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), что соответствует 8-и страницам текста, напечатанного через 2 интервала между строками. Краткие сообщения — 3 страницы, обзор литературы — 15 страниц.

Рукопись статьи должна включать следующие элементы: титульный лист; аннотацию (резюме); фамилию и инициалы автора (авторов), название; введение; основную часть, выводы (заключение); список использованной литературы.

В основной части полноразмерной оригинальной статьи должны быть выделены разделы: «Материал и методы», «Результаты», «Обсуждение». Структура основной части других видов статей определяется авторами. Рекомендуется в объемных работах использовать подзаголовки для того, чтобы выделить содержание отдельных частей.

Титульная страница должна содержать: полное название статьи; сокращенный вариант названия статьи (не более 40-45 знаков); ключевые слова (не более 6), официальное название уч-

реждений, в которых выполнялась работа; сведения об авторах; информацию об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов; декларацию об отсутствии конфликтов интересов; сведения о количестве страниц, рисунков и таблиц; адрес для корреспонденции.

Название статьи должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи. Ключевые слова для составления указателя приводятся в соответствии со списком Medical Subject Heading (Медицинские предметные рубрики), принятые в Index Medicus. В сведениях для авторов указываются фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела). В адресе для корреспонденции приводятся рабочий почтовый индекс и адрес, место работы, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьей.

Структурированная аннотация (резюме) оригинальной научной статьи, включающая разделы «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение», на русском и английском языках (200-250 слов) должна ясно излагать содержание статьи и быть пригодной для опубликования отдельно от статьи, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью. Аннотации других видов статей (краткие сообщения, обзоры, случаи из практики) не структурируются, объем их должен составлять не менее 100-150 слов. В аннотации на английском языке обязательно указываются фамилии и инициалы авторов на английском языке. Аннотации статей, ключевые слова на русском и английском языках, информация об авторах, а также пристатейные библиографические списки размещаются на сайте журнала и отсылаются редакцией в электронные информационные базы для индексации.

В разделе «Введение» оригинальной статьи 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. 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.

Раздел «Материал и методы» должен содержать детальную характеристику объектов исследований, описание использованных методов, оборудования, диагностических и лечебных технологий. На методики исследований должны быть представлены ссылки. В клинических исследованиях, в которых диагностические или лечебные методы не соответствуют стандартным процедурам, должна быть приведена информация об одобрении комитетом по этике учреждения, в котором выполнялась работа, и об их соответствии Хельсинкской декларации 1975 г. Запрещается в статьях размещать информацию, позволяющую идентифицировать личность пациента (упоминать фамилию и инициалы пациентов, регистрационный номер карты). Представляемые для публикации фотографии также не должны позволять установить личность пациента. Авторы должны информировать пациентов (родителей, опекунов) о возможной публикации материалов, освещающих особенности его/ее заболевания и примененных методов диагностики и лечения, о гарантиях обеспечения конфиденциальности при размещении их в печатных и электронных изданиях, а также о том, что они после публикации будут доступны в сети Интернет. При направлении статьи в редакцию авторы обязаны предоставить письменное информированное согласие пациента на распространение информации и сообщить об этом в статье. При описании экспериментов на животных авторы обязаны размещать в статье информацию о соответствии содержания и использования лабораторных животных при проведении исследования международным, национальным правилам или правилам по этическому обращению с животными учреждения, в котором выполнялась работа. В конце раздела подробно описываются методы статистического анализа.

Раздел «Результаты» должен подробно освещать содержание исследований и их результаты, которые следует отражать, максимально используя рисунки и таблицы. При необходимости раздел может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками).

В разделе «Обсуждение» полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

Выводы должны быть четко сформулированными и в сжатом виде отражать основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения.

В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к реферату). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Список печатается как отдельный раздел рукописи. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1, 2]). В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15-и источников, в обзорах литературы – не более 50. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости. Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников. Редакция с целью максимального снижения неполноты или неточности информации в приводимых пристатейных списках литературы проводит в обязательном порядке проверку всех ссылок.

При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word или Word Perfect. Размеры полей: сверху — 2,5 см; снизу — 2,5 см; слева — 2 см; справа — 2 см. Рукопись печатается через два интервала с выделенными жирным заголовками и подзаголовками. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Таблицы должны быть отпечатаны 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.

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. Толщина линий на рисунках должна быть такой, чтобы после уменьшения она составила 0,2 мм. Размеры рисунков не должны превышать 24x40 см, однако полезно помнить, что для простых графиков конечный горизонтальный размер составляет 6-8 см. К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций. Копии рисунков и фотографий для второго экземпляра статьи должны содержать все необходимые буквенные и цифровые надписи. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений. Непосредственно в таблицах (в заголовках строк или столбцов) или в их названии указывается, какие статистические показатели приводятся. Подписи к рисункам печатаются через два интервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками. Формат рисунка может быть TIFF, JPEG, CDR; разрешение не менее 300 dpi. Диаграммы выполненные в приложении MS Excel, необходимо представлять в формате .xls и в виде рисунка, что позволит провести их допечатную подготовку. Диаграммы печатаются при помощи монохромной печати, поэтому при их оформлении предпочтительно использовать узорную заливку объектов и различный характер линий.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть визирована всеми авторами. Это означает, что все авторы берут на себя ответственность за содержание публикации.

За правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

Направление рукописи

В редакцию направляются два экземпляра рукописи. Текст статьи и графические файлы иллюстраций необходимо представить в электронном виде по электронной почте или на CD-диске.

Статьи принимаются редакцией при наличии направления учреждения, визы руководителя. Авторы при представлении рукописи в редакцию обязаны на титульном листе указать сведения о наличии или отсутствии конфликта интересов; информировать редакцию об источнике поддержки исследования в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов; гарантировать в сопроводительном письме, что они не получали никаких вознаграждений ни в какой форме от фирм-производителей лекарственных препаратов, медицинского оборудования и материалов, в том числе конкурентов, способных оказать влияние на результаты работы. Авторы должны информировать о наличии спонсора и его роли в определении структуры исследования; в сборе, анализе и интерпретации данных; в описании исследования; и в принятии решения о представлении текста для публикации. В случае необходимости авторы, по запросу редакции, обязаны представить дополнительную информацию, позволяющую редакции оценить влияние спонсоров на проведение исследования. При направлении статей, в которых содержатся результаты диссертационных исследований, редакция обязательно должна быть информирована об этом.

К рукописи прикладывают сопроводительное письмо (с подписью всех авторов), подтверждающее, что рукопись ранее нигде не публиковалась, в данный момент не находится в редакции какого-либо другого журнала и что авторы предоставят авторское право издателю в случае публикации принятых рукописей. В нем также отражается участие каждого автора в создании статьи. Образцы сопроводительных документов представлены на сайте журнала. К статье обязательно прикладывают ксерокопии авторских свидетельств, патентов, удостоверений на рацпредложение. На новые методы лечения, новые лечебные препараты и аппаратуру (диагностическую и лечебную) должны быть представлены ксерокопии разрешения Министерства здравоохранения Республики Беларусь (Министерств здравоохранения стран СНГ). Сопроводительные документы могут быть отправлены по почте или отсканированы и пересланы по электронной почте. Рукописи, не соответствующие правилам, редакцией не принимаются, о чем информируются авторы. Переписка с авторами осуществляется только по электронной почте.

Порядок рецензирования и публикации

Рукописи статей рецензируются независимыми экспертами. Специалисты, осуществляющие рецензирование, назначаются редакционной коллегией журнала. Редакция в обязательном порядке высылает рецензии авторам рукописей в электронном или письменном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. Авторы имеют право указать в сопроводительном письме имена тех специалистов, кому, по их мнению, не следует направлять рукопись на рецензию в связи с возможным, как правило, профессиональным, конфликтом интересов. Данная информация является строго конфиденциальной и принимается во внимание редакцией при организации рецензирования. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК.

Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Подготовленный к печати текст статьи, с внесенными редакцией правками, направляется авторам для одобрения в формате PDF по электронной почте. Авторские правки и подтверждение должно поступить в редакцию в течение 5 дней. По истечении указанного срока редакция будет считать, что авторы одобрили текст.

Статьи публикуются в порядке поступления, с учетом сроков доработки рукописей авторами после рецензирования. Научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией, публикуются вне очереди.

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.

Рекламные статьи, а также статьи, финансируемые фирмами-производителями и/или их дистрибьютерами, к рассмотрению не принимаются.

Авторам отсылается электронная копия опубликованной статьи в формате PDF.

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редколлегии.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Правила для авторов в 2014 г. изменены и приведены в соответствие с «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», сформулированными Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

Подписано в печать 05.08.2014 г. Формат 1/8.

Бумага типографская №2. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 20,93

Тираж 150 экз. Заказ №

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Лицензия ЛП № 02330/453 от 30.12.2013.

Отпечатано на ризографе в УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.