

ISSN 1607-9906

ВГМУ

80 лет

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Рецензируемый
научно-практический журнал

2014

Том 13

№4



ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 13

№4

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

80 лет в образовательном процессе	6
Обзор	
Немцов Л.М. Патофизиологическое и клинико-диагностическое значение холецистокинина при билиарной патологии	11
Шляхтунов Е.А., Семенов В.М. Молекулярно-генетическая диагностика минимальной остаточной болезни в онкогематологии	21
Карпук И.Ю. Иммунопатология у пациентов с ортопедическими конструкциями в полости рта	29
Физиология	
Лазуко С.С. 2-этилтиобензимидазола гидробромид активирует ВК _{Ca} -каналы гладкомышечных клеток аорты крыс	36
Микробиология	
Генералов И.И., Коротина О.Л., Тихонова С.Ф., Генералова А.Г., Железняк Н.В. Абзимная активность поликлональных иммуноглобулинов класса А	42
Внутренние болезни	
Кравчун П.Г., Делевская В.Ю. Взаимосвязь бронхообструкции с диастолической дисфункцией левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких	48
Кардиология	
Козловский В.И., Симанович А.В. Качество жизни и уровень тревожности как факторы риска развития неблагоприятных событий у пациентов с артериальной гипертензией II степени	54
Хирургия	
Косинец В.А. Патогенетические аспекты комплексного лечения пациентов с распространенным гнойным перитонитом	63
Педиатрия	
Лысенко И.М., Косенкова Е.Г. Современные принципы диагностики внутриутробных инфекций у детей	70

CONTENTS

80 years in the educational process	6
Review	
Nemtsov L. M. Pathophysiological and clinical-diagnostic value of cholecystokinin in biliary pathology	11
Shlyakhtunov E.A., Semenov V.M. Molecular and genetic diagnosis of minimal residual disease in oncohematology	21
Karpuk I.Y. Immunopathology in patients with orthopedic appliances in the oral cavity	29
Physiology	
Lazuko S.S. 2-ethylthiobenzimidazol hydrobromide activates ВК _{Ca} -channels of smooth muscle cells of rats' aorta	36
Microbiology	
Generalov I.I., Korotina O.L., Tikhonova S.F., Generalova A.G., Zheleznyak N.V. Abzyme activity of polyclonal immunoglobulins of IgA class	42
Internal medicine	
Kravchun P.G., Delevskaya V.Y. Correlation of bronchial obstruction with diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with arterial hypertension and concomitant chronic obstructive pulmonary disease	48
Cardiology	
Kozlovsky V.I., Simanovich A.V. Life quality and the level of anxiety as risk factors of unfavorable events development in patients with arterial hypertension of the 2nd degree	54
Surgery	
Kosinets V.A. Pathogenetic aspects of complex treatment of patients with generalized purulent peritonitis	63
Pediatrics	
Lysenko I.M., Kosenkova E.G. Modern principles of intrauterine infections diagnosing in children	70

Паразитология Бекиш В.Я., Зорина В.В. Разработка комбинированного метода лечения трихоцефалеза человека	78	Parasitology Bekish V.Y., Zorina V.V. The development of combined method of human trichocephaliasis treatment
Инфекционные болезни Семенов В.М., Жильцов И.В., Дмитраченко Т.И., Зенькова С.К., Скворцова В.В., Кубраков К.М., Веремей И.С. Выявление продукции бета-лактамаз бактериями при помощи тест-системы «БиоЛактам»	84	Infectious diseases Semenov V.M., Zhiltsov I.V., Dmitrachenko T.I., Zenkova S.K., Skvortsova V.V., Kubrakov K.M., Veremey I.S. Detection of beta-lactamases production by bacteria with the use of test system «BioLactam»
Кожные и венерические болезни Соколова Т.В., Мальярчук А.П., Адаскевич В.П., Лопатина Ю.В. Скабиозная эритродермия – новый клинический вариант чесотки	90	Skin and venereal diseases Sokolova T.V., Malyarchuk A.P., Adaskevich V.P., Lopatina Y.V. Scabious erythroderma as a new clinical variant of scabies
Клиническая иммунология, аллергология Новиков Д.К., Смирнова О.В. Иммунологические фенотипы хронической обструктивной болезни легких: перспективы иммунокоррекции	102	Clinical immunology, allergology Novikov D.K., Smirnova O.V. Immunological phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease: prospects of immunocorrection
Новикова В.И., Новиков П.Д., Титова Н.Д. Гетерогенность аллергии при бронхиальной астме у детей	110	Novikova V.I., Novikov P.D., Titova N.D. Heterogeneity of allergy in children with bronchial asthma
Наркология Шустов Д.И., Киселев Д.Н., Новиков С.А., Зуйкова Н.Л. Вторичная алкогольная зависимость у пациентов с шизофренией и органическими поражениями головного мозга	117	Narcology Shustov D.I., Kiselev D.N., Novikov S.A., Zuykova N.L. Secondary alcohol dependence in patients with schizophrenia and organic brain damages
Стоматология Жаркова О.А., Дубовец А.В., Полякова Д.Д. Аспекты профилактики основных стоматологических заболеваний в период беременности	126	Dentistry Zharkova O.A., Dubovets A.V., Polyakova D.D. Aspects of the major stomatological diseases prevention during pregnancy
Долин В.И., Юрис О.В. Частота встречаемости бруксизма в Республике Беларусь по данным эпидемиологического исследования	133	Dolin V.I., Yuris O.V. The incidence of bruxism in the Republic of Belarus according to the data of epidemiologic research
Технология получения лекарств. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Организация фармацевтического дела Кугач В.В., Тарасова Е.Н. Сравнительная характеристика критериев для классификации лекарственных средств в Республике Беларусь и за рубежом	140	Technology of drugs production. Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy. Organization of pharmacy Kugach V.V., Tarasova E.N. The comparative characteristic of the criteria for classification of drugs in the Republic of Belarus and abroad

Кравченко В.Н., Георгиянц В.А., Владимирова И.Н., Щербак Е.А., Орлова В.А., Кононенко А.Г. Изучение влияния лекарственных растений на функцию щитовидной железы	149	Kravchenko V.N., Georgiyants V.A., Vladimirova I.N., Shcherbak E.A., Orlova V.A., Kononenko A.G. The study of medicinal plants influence on the thyroid function
Хишова О.М. Прессование и прочность таблеток на основе тонко измельченных растительных субстанций	155	Khishova O.M. Pressing and firmness of tablets on the basis of finely powdered herbal substances
Сеткина С.Б., Хишова О.М. Биофармацевтические аспекты технологии лекарственных средств и пути модификации биодоступности	162	Setkina S.B., Khishova O.M. Biopharmaceutical aspects of drugs technology and the ways of bioavailability modification
Адаменко Г.В., Бурак И.И. Технология получения и оценка качества электрохимически активированных растворов	173	Adamenko G.V., Burak I.I. Production technology and quality evaluation of electrochemically activated solutions
Адаменко Г.В., Бурак И.И., Колков М.А. Методика определения спирта этилового методом газожидкостной хроматографии	178	Adamenko G.V., Burak I.I., Kolkov M.A. The technique of determining ethyl alcohol by means of gas-liquid chromatography
Педагогика и психология высшей школы Кабанова С.А. Результаты анкетирования студентов - выпускников стоматологического факультета	184	Pedagogics and psychology of higher school Kabanova S.A. The results of questionnairing the final-year students of the stomatological faculty
Кугач В.В., Серак Е.А. Результаты анкетирования студентов - выпускников фармацевтического факультета дневной формы получения образования	186	Kugach V.V., Serak E.A. The results of questionnairing the final-year students of the pharmaceutical faculty (the day- time form of education)
Юбилей Быть верным своему профессиональному выбору: к юбилею М.Ф. Яблонского. 90 лет со дня рождения	188	Jubilee To be true to the occupational choice once made: to the 90-th anniversary of M.F. Yablonsky
Жебентяев Александр Ильич (к 70-летию со дня рождения)	190	Zhebentyaev Aleksandr Ilyich (to the 70-th anniversary)
Бузук Георгий Николаевич (к 60-летию со дня рождения)	192	Buzuk Georgy Nikolayevich (to the 60-th anniversary)
Усович Александр Константинович (к 60-летию со дня рождения)	194	Usovich Aleksandr Konstantinovich (to the 60-th anniversary)
Новости	197	News
Правила для авторов	203	Instructions for authors

80 ЛЕТ В ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ

80-летняя история университета включает важнейшие этапы развития и становления вуза, повествует о руководителях, педагогах, известных ученых, врачах и провизорах, выпускниках, внесших существенный вклад в подготовку, развитие науки, утверждение профессионального авторитета белорусских специалистов в стране и за рубежом, продолжение традиций образования и здравоохранения, воспитания современной студенческой молодежи.

Сжатая во времени историческая данность, пройденная большим поколением наших выпускников, представлена фактами, датами и цифрами, которые являются объективным отражением славной истории нашего вуза.

От больницы медвуза до университета – таков исторический путь одного из крупнейших высших учебных заведений Республики Беларусь.

ВГМУ был создан в ноябре 1934 г. по решению Совета Народных Комиссаров БССР от 11 октября 1934 года № 208. Постановлением СНК Белорусский заочный медицинский институт с опорными пунктами в Могилеве, Бобруйске, Витебске и Гомеле был ликвидирован. Витебский опорный пункт с 1 ноября 1934 года преобразован в больницу-медвуз с очным обучением студентов, все студенты-заочники были переведены в Витебск.

Первым директором института был назначен доктор медицинских наук, профессор Хазанов Моисей Анисимович, выпускник медицинского факультета Бернского универси-

тета (Швейцария). В довоенный период (1934-1941 гг.) в вузе работало 33 кафедры и курс туберкулеза. В 1936 г. создано студенческое научное общество. Подготовлено 4 доктора и 13 кандидатов наук.

В 1938 году больница-медвуз была переименована в Витебский медицинский институт.

В довоенный период в ВГМИ состоялось 7 выпусков, подготовлено 808 врачей.

В тяжелых условиях оказался вуз в годы Великой Отечественной войны: 5 июля 1941 года Витебский медицинский институт был эвакуирован на восток страны.

Студенты, преподаватели, сотрудники вуза героически сражались на фронтах Великой Отечественной войны, в партизанских отрядах, подполье.

В 1943 году после Сталинградской битвы по инициативе белорусского правительства было принято решение об открытии Белорусского медицинского института в российском городе Ярославле.

Эвакуированные преподаватели Витебского и Минского мединституты в кратчайшие сроки создали все необходимое для подготовки врачей. 47 выпускников Белорусского медицинского института в июне 1944 года получили дипломы в Ярославле.

3 июля 1944 года г. Минск освобожден от немецко-фашистских захватчиков. Белорусы вернулись для восстановления разрушенного войной здравоохранения и медвузов родной республики. Уезжали из Ярославля с пустыми руками, оставив все, с таким трудом созданное, россиянам. На базе Белорусского медицинского института в 1943 году начинает работу Ярославский медицинский институт (ныне Ярославская медицинская академия).

В 1946 году началось восстановление Витебского медицинского института в разрушенном фашистами городе, в котором после войны осталось всего 118 жителей. Город возрождался из руин и развалин... Американская делегация, посетив Витебск, заявила: «Это мёртвый город, он не подлежит восстановлению...».

1 сентября 1946 года начались занятия первого послевоенного набора. На первый



курс было принято 200 человек, на второй – 90 и на третий – 72. Студентами стали бывшие фронтовики, участники партизанского движения и подполья, медицинские работники и выпускники средних школ.

В 1948 году была открыта клиническая ординатура.

В 1955 году построена областная больница, в которой разместились кафедры госпитальной терапии и хирургии, нервных болезней, отоларингологии и офтальмологии. В 1959 году вступила в строй железнодорожная больница, принявшая студентов, обучающихся на кафедрах пропедевтики внутренних болезней и общей хирургии. 2-я городская больница (Марковщина) являлась клинической базой кафедр факультетской терапии и хирургии.

В 1959 году было построено здание главного учебного корпуса ВГМИ.



Расширялась материальная база, улучшались условия обучения студентов, подготовка преподавательских кадров и научных сотрудников. По инициативе директора ВГМИ И.И. Богдановича в 1959 году открывается фармацевтический факультет, в течение 50 лет – единственный в Беларуси, ведущий подготовку высококвалифицированных специалистов не только для Белоруссии, но и для всего СССР (с 1966 г. в течение 22 лет вуз находился в подчинении МЗ СССР).

В 1960 году открыта аспирантура, в 1962 – научно-исследовательская лаборатория ВГМИ.

В 1981 году Витебский государственный медицинский институт начал подготовку медицинских кадров для зарубежных стран.

За заслуги в подготовке высококвалифицированных специалистов, развитие медицинской науки и народного здравоохранения в 1984 году (к 50-летию ВГМИ) Указом Президиума Верховного Совета СССР Витебский государственный медицинский институт награжден орденом Дружбы народов.



В 1997 году открывается факультет подготовки иностранных граждан. Из 72 стран мира обучались студенты в Витебском государственном медицинском институте. В настоящее время наши выпускники успешно работают в 117 странах мира. Степени, присваиваемые в ВГМУ, признаны на международном уровне Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в США, Ливане, Индии, Шри-Ланке, Иордании, Литве и др.

Факультет подготовки иностранных граждан подготовил 1692 специалиста. Сегодня здесь обучается 674 студента. Более 30 иностранных граждан получили учёную степень, защитив диссертации в Беларуси. Выпускники ФПИГ продолжают обучение в аспирантуре, ординатуре ВГМУ по разным специальностям.

Факультет профориентации и довузовской подготовки существует с 1934 года. В период обучения слушателям ФПДП предоставляется все имеющаяся в медицинской библиотеке литература, возможность работать в компьютерных классах, время для работы в системе «Интернет». Слушатели ФПДП обеспечены местами в общежитиях, занимаются в спортивных секциях, участвуют в культурной жизни университета. В 2013 году 93% слушателей ФПДП стали студентами ВГМУ.

2 апреля 1999 г. первым из вузов Республики Беларусь Витебский государственный

ный медицинский институт аккредитован с предоставлением статуса профессионального университета с названием «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

В 2001 году открыты новые факультеты: стоматологический и факультет педагогики и психологии высшей медицинской школы (в настоящее время – факультет педагогики и психологии).



Материальная база университета постоянно улучшается: 3 учебных корпуса, новая медицинская библиотека, 5 общежитий и гостиничный комплекс «Двина», 2 студенческие столовые, буфеты, 5 кафе, клиника, 2 аптеки, стадион, тренажерные залы, ботанический сад. В университете функционируют 6 компьютерных классов и мультимедийная лаборатория.

С 2000 г. работает редакционно-издательский полиграфический центр (РИПЦ). За последние 5 лет (2009-2013 гг.) в РИПЦ издано 309 учебников и учебных пособий (в т.ч. 17 – с Грифом Министерства образования Республики Беларусь), 134 учебно-методических пособия, 24 монографии, 38 сборников, 80 номеров журналов. В библиотеку ВГМУ передано 409 наименований книг (47689 экз.) на сумму более 400 млн. руб.

Учебная и научно-методическая литература, монографии, сборники научных конференций и съездов, журналы (в том числе издаваемые университетом «Новости хирургии» «Вестник фармации». «Вестник ВГМУ», «Охрана материнства и детства»), периодические издания, литература на многих языках мира, выставки новой литературы, уникальные энциклопедические издания университетской

библиотеки обеспечивают высокий образовательный и научный уровень читателей.

Авторы многих учебников и монографий широко известны не только в Республике Беларусь, но и далеко за рубежом. Настольной книгой для студентов, врачей-практиков являются справочные руководства, монографии, учебники профессоров УО «ВГМУ»: А.Н. Косинца, В.П. Дейкало, А.Н. Окорова, Д.К. Новикова, В.П. Адашкевича, Н.Ю. Коневаловой, С.И. Пиманова, В.И. Козловского, И.И. Генералова, С.А. Сушкова, В.С. Глушанко, В.М. Семёнова, О.Д. Мядельца, В.П. Подпалова и многих других.

В университете функционирует научно-исследовательская лаборатория (НИЛ), включающая научно-исследовательские группы и научные лаборатории кафедр. НИЛ представляет собой центр коллективного использования дорогостоящего научного оборудования, аккредитованный Госстандартом.

Основная задача НИЛ - оказание научно-практической и консультативной помощи врачам, аспирантам, соискателям и профессорско-преподавательскому составу в проведении научно-исследовательских работ.



Научно-исследовательская работа в вузе проводится по 10-ти основным направлениям фундаментальной и прикладной науки и направлена на решение основных проблем практического здравоохранения (в соответствии с концепцией и программой развития медицинской и фармацевтической науки на 2011-2015 гг.). Цель этих исследований – восстановление утраченного здоровья, увеличение продолжительности активной жизни человека. Внедрение новых схем и форм организации

медицинской помощи и управления здравоохранением позволяет обеспечить подготовку высококвалифицированных специалистов на всех уровнях до- и последиplomного образования.

По результатам НИР за последние 5 лет подготовлено 9 докторов, 100 кандидатов наук; проведено 53 конференции, 3 съезда, в т.ч. с участием студентов и молодых учёных УО «ВГМУ». Издано 38 сборников научных работ.



Сегодня выполняют кандидатскую диссертацию - 66, докторскую - 6 человек. Наши выпускники организуют работу отделений, работают главными врачами больниц и поликлиник. Под руководством научных сотрудников УО «ВГМУ» научно-практические центры, созданные на базе лечебных учреждений г. Витебска, ведут большую целенаправленную работу по диагностике, лечению и профилактике заболеваний. Республиканский центр «Инфекция в хирургии», областные центры: хирургических заболеваний печени и поджелудочной железы, гемостазиология в кардиологии, флебологический, колопроктологический, хирургии тазового дна стали настоящей кузницей научных кадров, врачей-исследователей.

Увеличилось количество выполняемых сложных и высокотехнологичных вмешательств. Сотрудники клинических кафедр оказывают экстренную и плановую лечебную, консультативную и методическую помощь, организуют обучающие и научно-практические конференции, мастер-классы.

В клинике ВГМУ работает консультативный профессорский центр, только в 2013 г. проконсультировано 3257 пациентов. С янва-

ря 2007 г. работает отделение пластической хирургии и косметологии.

В санатории-профилактории УО «ВГМУ» ежегодно проходят оздоровление студенты.

Ежегодно в УО «ВГМУ» организуются занятия в оздоровительных секциях, формируются сборные команды вуза для участия в спортивных соревнованиях. В спартакиадах вузов студенты и сотрудники неоднократно занимали призовые места.

Социально-педагогическая служба помогает студентам в преодолении стрессовых ситуаций, межличностных конфликтов.

Активно участвуют студенты в мероприятиях, проводимых студенческим клубом. 12 коллективов и творческих объединений готовят студентов к участию в концертах и культурно-массовых мероприятиях. Фестиваль «Студенческая осень», «День знаний», участие в городских, областных, республиканских праздничных мероприятиях стали традиционными для студентов-медиков. Хоровой капелле ВГМИ в 1969 г. присвоено почётное звание «Народная хоровая капелла». Звание народного любительского коллектива Республики Беларусь в 2013 г. получил вокальный ансамбль «Панацея» УО «ВГМУ».



Университет укрепляет свои позиции на мировом рынке. Масштабным стало международное сотрудничество вуза с высшими учебными заведениями других стран. Студенты из Польши, Украины, России приезжают в ВГМУ на практику, посещают занятия, лекции.

В 2013 г. университет аккредитован в качестве международного эксперта и принимает участие в разработке классификатора оценки

и ранжирования университетов. УО «ВГМУ» занял первое место в номинации «Образование: совершенство и инновации» на международном конкурсе «Наука и образование» в рамках Оксфордского Саммита лидеров в декабре 2013 г.

Главное богатство УО «ВГМУ» – это люди, отдающие свои знания, опыт, творческий потенциал воспитанию и обучению студентов.

Университет сегодня – это 667 человек профессорско-преподавательского состава, 47% из которых имеют ученую степень и звание, 60 докторов наук, 251 кандидат наук работают на 62 кафедрах (в том числе клинических), более 6 тысяч студентов.



Известные учёные, клиницисты и организаторы здравоохранения, выпускники ВГМУ внесли свой вклад в развитие вуза и подготовку кадров. В истории вуза навсегда останутся имена заслуженных деятелей науки, заслуженных работников высшей школы, заслуженных врачей БССР, отличников здравоохранения, Лауреатов государственных премий, академиков и почётных граждан Витебска, которые своим упорным трудом создавали фундамент для развития и становления вуза, основы традиций и будущего процветания Витебского медицинского университета.

Ф.Я. Беренштейн, Н.В. Виноградов, Н.М. Янчур, В.М. Величенко, Н.Ф. Лызык, И.В. Морхат, О.-Я.Л. Бекиш, И.Н. Сипаров,

М.В. Денисова, С.З. Меклер, И.А. Шеин, И.А. Петухов, А.А. Николаев, Н.Е. Федоров, В.И. Ищенко, Р.Н. Протас, А.А. Кирпиченко, В.С. Самцов, Л.Я. Супрун, А.П. Солодков, В.И. Морхат и многие другие имена могут быть вписаны золотыми буквами в историю вуза.

Плеяда наших выпускников – врачей, провизоров, стоматологов, организаторов здравоохранения, учёных и преподавателей – успешно работает в различных регионах страны и за рубежом.

В УО «ВГМУ» получили высшее образование 16827 врачей, 7699 провизоров, 472 стоматолога. На факультете повышения квалификации (ФПК и ПК) прошли переподготовку 16961 врач и 17600 провизоров (1997-2013 гг.). Всего 34561 человек.

Увеличивается количество учебных дисциплин, обеспеченных электронными образовательными ресурсами (более 60%). Успешно работают учебно-тренировочный центр симуляционного обучения, центр дистанционного обучения, электронный и учебно-методический центры самоподготовки, учебно-научно-производственные комплексы, студенческий Совет по качеству образования.

Признание успешной деятельности вуза – многочисленные награды и поощрения. УО «ВГМУ» неоднократно становился победителем соревнования среди организаций науки и образования.

Имена лучших сотрудников звучат и сегодня при подведении итогов года в различных номинациях: «Человек года ВГМУ», «Учёный года ВГМУ», «Лучший изобретатель года», «Человек года Витебщины».

Разносторонние контакты университета в сфере медицинского образования и подготовки кадров, актуальных научных исследований, информационное и методическое обеспечение, рейтинговая оценка знаний студентов позволяют вузу получить международное признание.

УО «ВГМУ» встречает свой 80-летний юбилей в расцвете сил с огромным желанием трудиться на благо родной Беларуси.

Успехов и процветания, Alma mater!

*Ректорат Учреждения образования «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет»*

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ И КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ХОЛЕЦИСТОКИНИНА ПРИ БИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИИ

НЕМЦОВ Л.М.

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

Резюме.

В обзоре представлены исследования по патофизиологическому и клинико-диагностическому значению холецистокинина при билиарной патологии, включая данные исследований автора данной статьи. Холецистокинин (ССК) является наиболее мощным гуморальным стимулом сокращения желчного пузыря и релаксации сфинктера Одди с выделением желчи в просвет тонкой кишки.

Сведения об уровне ССК в плазме крови при билиарной патологии (билиарной дисфункции, холелитиазе, хроническом холецистите) достаточно противоречивы, однако у определенной части пациентов имеет место резистентность желчного пузыря к ССК, проявляющаяся повышением стимулированной концентрации ССК в плазме крови при уменьшении эффективности эвакуаторной функции желчного пузыря.

Возможные механизмы резистентности желчного пузыря и сфинктера Одди к ССК включают снижение количества ССК-рецепторов, дефекты ССК-А рецепторов и передачи сигнала в сочетании с аномальными ответами на окислительный стресс и воспалительные медиаторы, токсическое действие концентрированных растворенных желчных веществ, лейомиопатию желчного пузыря и сфинктера Одди.

Изменения концентрации ССК в плазме крови при билиарной патологии неспецифичны и имеют ограниченное диагностическое значение, так как необходимо учитывать возможность другой патологии, возникающей в результате чрезмерной или недостаточной секреции ССК. В клинических целях синтетический аналог ССК-8 может быть использован для оценки сократимости желчного пузыря во время холесцинтиграфии ^{99m}Tc , в качестве стимулятора при манометрическом исследовании функции сфинктера Одди, а также для получения дуоденального аспирата образца концентрированной желчи и его анализа на микрокристаллы (билиарный сладж) и биохимическое исследование (холестерин, соли желчных кислот, фосфолипиды).

Ключевые слова: билиарная патология, диагностика, холецистокинин.

Abstract.

This review presents the studies on pathophysiological and clinical-diagnostic value of cholecystokinin (CCK) in biliary pathology, including research data of the author of this article. CCK is the most potent humoral stimulus of the gallbladder contraction and relaxation of the sphincter of Oddi with the release of bile into the lumen of the small intestine.

Information about the blood plasma level of CCK in biliary pathology (biliary dysfunction, cholelithiasis, chronic cholecystitis) is rather controversial, but in a certain part of patients there is the gallbladder resistance to CCK, manifested by the increase of stimulated blood plasma CCK concentration and decreased effectiveness of the evacuation function of the gallbladder.

Possible mechanisms of the gallbladder and sphincter of Oddi resistance to CCK include reducing the number of CCK-receptors, defects of CCK-A receptors and signal transduction in combination with abnormal response to oxidative stress and inflammatory mediators, toxic effect of concentrated dissolved bile substances, leiomyopathy of the gallbladder and sphincter of Oddi.

Changes of the blood plasma CCK concentration in biliary pathology are nonspecific and their diagnostic value is limited, since it is necessary to consider the possibility of other pathology resulting from excessive or inadequate secretion of CCK. For clinical purposes synthetic analogue CCK-8 can be used to assess the gallbladder contractility during cholecintigraphy with ^{99m}Tc , and as a stimulator in manometric study of the sphincter of Oddi function, as well as for obtaining duodenal aspirate of concentrated bile sample and its microcrystals analysis (biliary sludge) and biochemical study (cholesterol, bile salts, phospholipids).

Key words: biliary pathology, diagnosis, cholecystokinin.

Холецистокинин (ССК, устаревшее название панкреозимин) представляет собой группу сходных пептидов, осуществляющих до некоторой степени специфическую гормональную активность в пищеварительном тракте, связанную со стимулированием опорожнения желчного пузыря (ЖП) и секреции ферментов поджелудочной железы, и функции нейротрансмиттеров в центральной нервной системе (ЦНС) [1].

Э.К. Айви (A.C. Ivy) и Е. Олдберг (E. Oldberg) в 1928 г. обнаружили у собак в экстракте слизистой оболочки тонкого кишечника регуляторный пептид, вызывающий сокращение ЖП и выброс желчи в двенадцатиперстную кишку. Этот пептид, исходя из его свойств, исследователи назвали «холецистокинин» (от греч. choly – желчь, kýstis – пузырь и kiev – двигать). А.А. Харпер (A.A. Harper) и Х.С. Рапер (H.S. Raper) в 1943 г. выделили из слизистой оболочки тонкой кишки пептид, способный стимулировать панкреатическую секрецию и назвали его за эту способность «панкреозимином». В 1964 г. из слизистой оболочки тонкого кишечника был выделен высокоочищенный пептид, состоящий из 33 аминокислотных остатков и обладающий активностью ССК и панкреозимина [1, 2].

Исследования, посвященные ССК, сохраняют актуальность и в настоящее время в связи с широкой распространенностью и медико-социальной значимостью панкреатобилиарной патологии, и с открывшимися фактами о роли ССК в регуляции моторики желчевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта, в контроле аппетита и приема пищи, участием ССК в качестве нейромедиатора в контроле боли и поведения, применением препаратов ССК в целях диагностики и научных исследованиях [3].

Химическое строение

ССК представляет собой семейство гормонов, определенных по количеству аминокислот, например ССК-58, ССК-33 и ССК-8 [4]. Получают ССК и его биологически активные фрагменты путем химического синтеза или выделяют из слизистой оболочки тонкого кишечника животных. Молекулярные формы размером от 4 до 83 аминокислот были идентифицированы в тканях и крови с преобладающей молекулярной формой ССК-58 ,

реже ССК-8 и ССК-33. В слизистой оболочке кишечника выявлены 3 молекулярные формы ССК, различающиеся по числу аминокислотных остатков (ССК-8, ССК-12 и ССК-33). Из них 60-70% приходится на ССК-8 [5, 6].

Все формы ССК продуцируются одним и тем же геном посттрансляционный модификации прегормона ССК – прехолецистокинина, состоящим из 95 аминокислотных остатков. Все молекулярные формы ССК обладают активным участком, расположенным в пределах первых восьми аминокислот с карбоксильным концом и с сульфатной группой на седьмом остатке тирозина. Весьма сходны по структуре ССК и гастрин, еще один из гастроинтестинальных гормонов, имеющие одни и те же пять аминокислот в карбоксильных окончаниях. Полная биологическая активность сохраняется в ССК-8 (8 аминокислот), но пептиды из 33, 38 и 59 аминокислот также биологически активны. Во всех этих пептидах ССК остаток тирозина в 7-м положении от конца является сульфатированным, что необходимо для биологической активности. Десульфирование приводит к потере биологической активности пептида. С-концевые декапептидный и октапептидный фрагменты, полученные синтетически, обладают соответственно в 10-15 и 5-7 раз большей биологической активностью, чем ССК [4, 7].

Распределение ССК в организме и концентрация в крови

В желудочно-кишечном тракте ССК продуцируется эндокринными I-клетками слизистой оболочки тонкой кишки, главным образом, в двенадцатиперстной кишке - 11–30 клеток-продуцентов ССК на мм² [4]. Распределение ССК в органах пищеварительной системы: наибольшее - в двенадцатиперстной и тощей кишке - до 26,5 пмоль/г; ниже - в позадодной кишке и антральном отделе желудка - 2,5-3,0 пмоль/г; и значительно ниже - в поджелудочной железе, пищеводе, фундальном отделе желудка, толстой кишке – около 0,6 пмоль/г [8].

Концентрация ССК по содержанию пептида ССК-26-33 в плазме крови у здоровых людей натошак в зависимости от использованного метода составляет от 1,13±0,10 пмоль/л (ИФА) [5] до 8,0±6,3 пмоль/л (РИА) [6]. Преоб-

ладающей формой ССК в плазме крови является ССК 26-33 [9].

Установлено, что нет значимых половых различий концентрации ССК в плазме крови, а также нет различий концентрации ССК у женщин в различные периоды менструального цикла [10, 11]. Старение человека связано с повышением базальной и стимулированной приемом жирной пищи концентраций ССК в плазме крови [12]. Из крови ССК может попадать через почки в мочу, сохраняя при этом биологическую активность (урохолецистокин) [4].

ССК продуцируется в нейронах энтеральной нервной системы, в частности в энтероэндокринных клетках STC-1. ССК синтезируется также в нейронах центральной и периферической нервной системы, где играет роль нейромедиатора и модулятора [13].

Рецепторы к ССК

ССК и гастрин связываются на ССК-рецепторах конкурентно. Основываясь на их связывании, ССК-рецепторы классифицированы на три основные группы [3]. ССК-А-рецепторы (alimentary type, ССК-1-рецепторы) обнаружены в гладких мышцах ЖП и желудочно-кишечного тракта, ацинарных клетках поджелудочной железы, D-клетках желудка, нервных клетках ЖКТ, непосредственно в блуждающем нерве также, как и в различных отделах ЦНС. Сродство этих рецепторов к ССК значительно более тесное (в 500-1000 раз), чем сродство к гастрину [14].

ССК-В-рецепторы (brain type, мозговой тип, ССК-2-рецепторы) имеют сродство к ССК в 10 раз более выраженное, чем сродство к гастрину. Они являются преобладающей формой в головном мозге и ЖКТ, а также представлены и в гладкой мускулатуре ЖП. Третий тип рецепторов является рецептором гастрина и находится в париетальных и гладкомышечных клетках желудка. Его способность связывания с ССК не столько тесная, чем с гастрином. ССК-В-рецепторы и рецепторы гастрина часто называют совместно как ССК-В-рецепторы гастрина из-за значительной генетической гомологии [3, 4, 7].

Связывание с ССК-А-рецепторами требует, чтобы остаток тирозина гептапептидного амида был сульфатированным, тогда как

ССК-В-рецепторы не различают сульфатированные ССК и несulfатированные пептиды, то есть пептиды ССК и гастрин [5].

Секреция и физиологические эффекты ССК в билиарной системе

Основными стимуляторами продукции ССК I-клетками в верхней трети тонкого кишечника являются белки и жиры пищи, поступающей в виде химуса в тонкую кишку из желудка, а также гормон гастрин-рилизинг пептид. Одним из эндогенных факторов, стимулирующих секрецию ССК, является трипсин-чувствительный ССК-рилизинг пептид, высвобождающий в сок поджелудочной железы, известный также как монитор-пептид (Monitor peptide, MP). Этот пептид взаимодействует непосредственно с I-клетками, сигнализируя о выделении ССК за счет увеличения внутриклеточного кальция [15].

I-клетки высвобождают ССК в кровоток, когда химус с высоким содержанием частично переваренных жиров и белков достигает их, особенно длинноцепочные жирные кислоты, составные компоненты желчегонных растений (алкалоиды - протопин, сангвинарин; эфирные масла), кислоты. ССК из крови быстро поступает в ЦНС, желудок, печень, ЖП и поджелудочную железу. ССК побуждает ЖП к сокращению и выделению желчи в тонкую кишку, а поджелудочную железу – к выделению ферментов. Ферменты поджелудочной железы и желчь через протоки выделяются в двенадцатиперстную кишку, что приводит к перевариванию и всасыванию тех самых молекул, которые стимулируют секрецию ССК. Таким образом, когда всасывание будет завершено, секреция ССК прекращается [4].

ССК вызывает остановку опорожнения желудка посредством сокращения пилорического сфинктера, но снижает тонус кардиального сфинктера. Затем он выступает в качестве нейромедиатора в ЦНС, вызывая ощущение сытости. ССК сигнализирует печени об усилении желчеобразования и поджелудочной железе о выделении пищеварительных ферментов [4, 7, 11, 13]. Кроме того, ССК стимулирует моторику кишечника и содействует росту поджелудочной железы [4, 7].

Прием пищи вызывает опорожнение ЖП на 75% исходного объема (и более) под влиянием

янием ССК с участием нервных механизмов (центральный и местный гастродуоденальный рефлекс), реализующихся через холинэргические нервы [16, 17]. У здоровых людей существует корреляция между концентрацией ССК в плазме крови и объемом ЖП. Выявлена линейная зависимость между стимулированным уровнем ССК и скоростью выделения пузырной желчи [11].

Неадренергические нехолинэргические нервы вызывают релаксацию сфинктера Одди (СО), выделяя вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) и оксид азота, действующие как постганглионарные нейротрансмиттеры [4, 12, 18]. По другим данным [19], ССК вызывает релаксацию СО через механизм, связанный с выделением оксида азота, увеличивая внутриклеточную концентрацию цАМФ и цГМФ.

Менее выраженным, чем у ССК, холинэргическим действием обладают гастрин, секретин, глюкагон, мотилин, бомбезин, гистамин, эстрогены; в то же время, нейротензин, ВИП, энкефалины, соматостатин, ангиотензин, дистальный кишечный гормон пептид YY (РYY) тормозят сокращение ЖП [20].

В нервной системе ССК играет роль нейромедиатора или модулятора. Иннервацию билиарного тракта обеспечивают вагусные эфферентные нервы, выделяющие ацетилхолин; симпатические волокна, выделяющие норадреналин; и чувствительные (сенсорные) нервы. ССК оказывает влияние на различные вегетативные нейроны в ЖП и СО. В ЖП ССК действует пресинаптически на холинэргические нейроны. Обнаружены рецепторы ССК-А типа непосредственно в блуждающем нерве так же, как и в ЖП. Полагают, что постпрандиальное ССК-индуцированное сокращение ЖП вызывается через ССК-А-рецепторы на блуждающем нерве путем стимуляции выделения ацетилхолина и в ЖП при непосредственной стимуляции мышечного сокращения [14].

В то же время, в ЖП и СО обнаружены 11 типов пептидергических нервных волокон, в том числе, ССК /гастрин-, а также соматостатин-, РР- (панкреатический полипептид), РYY- (пептид YY), НPY- (нейропептид Y), VIP- (ВИП), GIP- (желудочный ингибиторный пептид), нейротензин-, субстанция P-, серотонин- и галанин- иммунореактивные нервные волокна. ССК также активирует непосредственно нехолинэргические неадренэр-

гические ингибирующие пути (NANC, non-adrenergic non-cholinergic inhibitory pathways) в СО, снижая как тонические, так и фазовые перистальтические сокращения [16, 21].

Таким образом, следующие физиологические эффекты ССК в билиарной системе являются ЦНС-опосредованными - сокращение ЖП посредством ССК-индуцированного высвобождения ацетилхолина, и релаксация СО опосредована ССК-индуцированным высвобождением ВИП [4, 16, 17, 18, 20, 21].

Клиническое значение изменений уровней ССК в плазме крови у пациентов с билиарной патологией

С. Ruixin и соавторы (2004) установили [22], что уровни ССК-8 в плазме крови у пациентов с холелитиазом значительно выше, по сравнению с контролем ($42,91 \pm 2,88$ пмоль/л vs $31,50 \pm 1,62$ пмоль/л, $p < 0,05$). После холецистэктомии уровни ССК снизились до $34,21 \pm 2,56$ пмоль/л ($p < 0,05$).

По другим данным [20], у пациентов с желчнокаменной болезнью (ЖКБ) с нормальной эвакуаторной способностью ЖП обнаружено снижение стимулированной секреции ССК, при этом выявлена повышенная чувствительность гладкой мускулатуры ЖП к стимулированной концентрации ССК в плазме крови. У пациентов с холелитиазом со сниженной эвакуаторной способностью ЖП даже при нормальной стимулированной секреции ССК моторика ЖП была снижена, что свидетельствует о снижении чувствительности гладкомышечного аппарата ЖП к ССК.

Изменения сывороточной концентрации ССК-8 (снижение) и ВИП (подъем) в сыворотке крови могут быть важными причинами дисфункции СО и играть роль в формировании конкрементов ЖП [23]. Исследования выявили возможность парадоксальной реакции сфинктерного аппарата желчевыводящих путей на инфузию физиологических доз ССК в виде спазма СО, либо стойкого сокращения пузырного протока [24]. ССК вызывает сокращение ЖП, в то же время его высокая концентрация в плазме крови тормозит опорожнение ЖП [20].

Для возникновения функциональных расстройств ЖП и СО могут иметь значение изменения стимулированной секреции ССК [10] и

чувствительности к ССК нервно-мышечного аппарата желчевыделительной системы [24].

По собственным данным автора обзора [25, 26], во время холекинетической пробы с сорбитом к моменту максимального сокращения ЖП (в среднем через 30 минут после приема внутрь 20,0 г сорбита, растворенного в 100 мл воды) происходило статистически значимое ($p < 0,001$) повышение концентрации ССК в плазме крови как у обследованных пациентов с заболеваниями билиарной системы (ЖКБ, хронический некалькулезный холецистит, дисфункция ЖП), так и в контрольной группе. Показатели как базальной (утром натощак), так и стимулированной концентрации ССК в плазме крови не имели статистически значимых различий с контрольной группой и в подгруппах пациентов, сформированных как по диагнозу билиарной патологии, так и по характеру опорожнения ЖП. У пациентов с гипокинетической дискинезией ЖП обнаружено повышение стимулированной концентрации ССК в плазме крови в сочетании с повышением порога ответа ЖП к приросту концентрации ССК, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$) и пациентами с сохраненной моторно-эвакуаторной функцией ЖП ($p = 0,005$).

Чувствительность нейромышечного аппарата ЖП и сфинктерного аппарата ЖВП к ССК ассоциируется с вариантностью клинической манифестации билиарной патологии (ЖКБ, хронический некалькулезный холецистит, дисфункция ЖП). Для пациентов с симптомным вариантом клинической манифестации билиарной патологии, по сравнению с малосимптомным вариантом, характерны ($p < 0,05$) более высокая частота гипокинезии ЖП в сочетании с повышением стимулированной концентрации ССК в плазме крови и повышением порога ответа ЖП к повышению концентрации ССК в плазме крови [27]. Следовательно, у пациентов с симптомным вариантом клинической манифестации, как и у пациентов с гипокинетической дискинезией, возникает резистентность нейро-мышечного аппарата ЖП к повышению концентрации ССК в плазме крови [27, 28].

По данным кластерного анализа определены статистически значимые ассоциации ($p < 0,05$) ответа ЖП на увеличение концентрации ССК со следующими клинико-

лабораторными характеристиками пациентов с билиарной патологией (ЖКБ, хронический некалькулезный холецистит, дисфункция ЖП) - клинической симптоматикой (болевым синдром); эффективностью опорожнения ЖП; толщиной стенки ЖП; функциональной активностью надсегментарных и сегментарных уровней вегетативной регуляции [25, 26, 27].

Возможные механизмы резистентности ЖП к ССК проанализированы Portincasa P., Di Ciaula A., van Berge-Henegouwen G.P. (2004). Эпителий и гладкая мускулатура ЖП подвергаются воздействию концентрированных желчных растворенных веществ, в том числе холестерина и потенциально токсичных гидрофобных солей желчных кислот, которые способны влиять на мышечное сокращение. Нарушение сократимости гладкой мускулатуры и /или релаксации ЖП при холестериновых камнях указывают на лейомиопатию ЖП. Имеют место дефекты ССК-А рецепторов и передачи сигнала в сочетании с аномальными ответами на окислительный стресс и воспалительные медиаторы. Аномальная сократимость гладкой мускулатуры, нарушение моторики ЖП и увеличение застоя являются ключевыми факторами в патогенезе холестериновых желчных камней [29, 30].

Одним из механизмов ССК-резистентности ЖП является уменьшение количества рецепторов ССК. По результатам иммуногистологических исследований удаленных при холецистэктомии желчных пузырей установлена корреляция количества ССК-рецепторов в ЖП с его сократительной функцией у пациентов с ЖКБ. Уменьшение количества рецепторов ССК может быть ранним событием в патогенезе камней в ЖП, вызывая снижение моторики ЖП у пациентов [31].

Установлено снижение медиаторной функции простагландина F2 в реализации действия ССК на ЖП при гипокинетической дисфункции ЖП. Имеются также сведения о сенсibilизации лимфоцитов к ССК, которые могут сопровождаться накоплением антител к этому пептиду и приводить к его инактивации и формированию холецистокининовой недостаточности [26].

На уровень секреции ССК и характеристики билиарной дисфункции влияет патология органов панкреатодуоденальной зоны и состояние желудка — быстрота эвакуации его

содержимого, кислотность желудочного сока, состояние верхнего отдела тонкого кишечника и самого ЖП [2, 4, 6, 14, 20, 26]. Важная роль в становлении дисфункции ЖП и ЖВП принадлежит эндогенной недостаточности образования ССК, что наблюдается при пептической дуоденальной язве, целиакии, в некоторых случаях при дуодените. Нарушение выработки рилизинг-факторов при заболеваниях поджелудочной железы и проксимальных отделов тонкого кишечника может быть одним из механизмов развития моторной дисфункции билиарного тракта.

Влиянием повышенного уровня прогестерона на чувствительность ЖП к ССК и функцию СО можно объяснить значительное преобладание женщин среди пациентов с функциональными нарушениями билиарной системы [10, 26].

Следовательно, сведения о взаимосвязи секреции ССК и моторно-эвакуаторной функции ЖП и ЖВП у пациентов с билиарной патологией носят неполный характер и в определенной степени противоречивы [20, 22-26]. К изученным механизмам дисфункции ЖП относят как резистентность ЖП и СО к ССК за счет абсолютного снижения количества ССК-рецепторов [31], так и снижение чувствительности к ССК нейромышечного аппарата ЖП и СО [20, 25-30], а также эндогенную ССК-недостаточность за счет недостаточного образования гормона либо сенсibilизации с накоплением аутоантител к ССК [2, 4, 6, 10, 14, 20, 26].

Значение ССК в диагностике билиарной патологии

Повышенный уровень ССК-8 в плазме крови у пациентов с холелитиазом может быть дополнительным маркером при клинической диагностике. После холецистэктомии уровни ССК значительно снижаются (*vs* до операции, $p < 0,05$) [22].

Концентрация ССК $< 0,5$ нг/мл косвенно свидетельствует о наличии гипертенуса СО, а при сочетании этого показателя с характерными клиническими проявлениями, изменениями биохимических показателей крови во время приступа, отсутствии органической патологии по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и фиброзофагогастродуоденоскопии

(ФЭГДС) свидетельствует о наличии дисфункции СО функциональной природы [32, 33].

При оценке концентрации ССК в крови необходимо учитывать возможность другой патологии, возникающей в результате чрезмерной или недостаточной секреции ССК. Дефицит ССК был описан в организме человека как часть полигландулярного аутоиммунного синдрома I типа, проявляющегося клинически как синдром мальабсорбции вследствие экзокринной недостаточности поджелудочной железы [34]. Низкий уровень ССК описан при целиакии, у пациентов с атрофией слизистой оболочки кишечника и в случаях *bulimia nervosa* [20]. В других исследованиях [7, 35], при нарушениях пищевого поведения, включая нервную анорексию, и у пациентов в крови обнаружены повышенные уровни ССК.

Повышенные уровни ССК были обнаружены у некоторых пациентов с хроническим панкреатитом, предположительно, вследствие пониженной секреции ферментов поджелудочной железы и прерывания регуляции обратной связи с выделением ССК [4]. Концентрация ССК в плазме крови повышена при острых желудочно-кишечных инфекциях [36] и у пациентов с синдромом раздраженного кишечника [37].

Использование препаратов ССК в диагностике билиарной патологии

Синтетический аналог ССК-8 (синкалид, *sincalide*), по физиологическому действию соответствующий натуральному октапептиду ССК-8 [36], используется в клинических целях для оценки сократимости ЖП во время рентгенконтрастной холецистографии, ультразвукового исследования или холесцинтиграфии (гепатобилиарного сканирования) ^{99m}Tc , а также при получении дуоденального аспирата образца концентрированной желчи для микроскопии на микрокристаллы и биохимического анализа на холестерин, соли желчных кислот, фосфолипиды.

Для подтверждения связи болевого синдрома с билиарной патологией предлагали проведение в неясных случаях провокационной пробы с ССК, а также с использованием морфина в сочетании с простигмином (или без последнего) [39], однако такие тесты характеризуются низкой чувствительностью

и специфичностью [40, 41]. Для исключения заболеваний, вызывающих сходные с билиарной дисфункцией клинические симптомы, необходимо выполнение скрининговых исследований: проведение печеночных тестов, измерение уровня ферментов поджелудочной железы, проведение ультрасонографии брюшной полости, эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, холесцинтиграфии ^{99m}Tc , эндоскопии желудочно-кишечного тракта [41].

Существует различный подход к оценке сократимости ЖП при введении ССК во время проведения ультразвукового или рентгеноконтрастного исследования ЖП и ЖВП, что связано, прежде всего, с отсутствием стандартов проведения холекинетической пробы с ССК при данных методах диагностики [26, 36, 42, 43, 44].

Если другие расстройства исключены у пациентов с типичной болью билиарного типа, соответствующей по описанию критериям Римского III консенсуса [41], то следует выполнить ССК-стимулированную холесцинтиграфию ^{99m}Tc , чтобы вычислить фракцию выброса желчного пузыря. Холесцинтиграфия ^{99m}Tc на фоне внутривенной инфузии ССК является наиболее точным методом оценки степени опорожнения ЖП. Нарушение опорожнения ЖП может быть связано со сниженной сократительной способностью ЖП или увеличенным сопротивлением, например, повышенным тонусом пузырного сфинктера и/или сфинктера Одди [41, 45]. После инфузии ССК невизуализируемый при холесцинтиграфии ЖП согласуется с острым холециститом, в то время как визуализация ЖП практически исключает этот диагноз [43, 45]. Пациенты, у которых отсутствует типичная боль билиарного типа (эпизоды болей в эпигастрии и/или правом верхнем квадранте живота 30 минут и более, не ежедневные, устойчивой интенсивности - от средней до высокой), не должны подвергаться ССК-стимулированной холесцинтиграфии [43, 45, 46].

ССК-стимулированная холесцинтиграфия позволяет рассчитать фракцию выброса ЖП (GBEF). По данным различных авторов [36, 41, 45, 46, 47], нормальная фракция выброса (GBEF) ЖП после 60-минутной инфузии ССК в дозе 0,02 нг/кг составляет не менее 35-40% - до 90% максимально. Если пациенты

имеют клинику типичной боли билиарного типа при низкой фракции выброса ЖП (GBEF <40%), то диагноз функционального расстройства ЖП следует считать вероятным.

Ложноположительные результаты ССК-стимулированной холесцинтиграфии могут быть при заболеваниях, связанных со снижением опорожнения ЖП - при сахарном диабете, целиакии, ожирении, циррозе печени, и приеме некоторых лекарств, включая блокаторы кальциевых каналов, оральные контрацептивы, прогестерон, H₂-блокаторы, опиаты, бензодиазепины, атропин, октреотид и теофиллин [46].

Воспроизведение билиарной боли во время ССК-стимулированной холесцинтиграфии при фракции выброса ЖП менее чем 40% делает диагноз дисфункции ЖП и СО весьма вероятным. Наличие болевого синдрома сопутствующего внутривенной инфузии ССК указывает на необходимость проведения манометрии СО и ретроградной холангиопанкреатографии [48].

ССК-стимулированная холесцинтиграфия позволяют определить показания к холецистэктомии у пациентов с болью билиарного типа. Пациенты являются кандидатами на холецистэктомию, если они удовлетворяют клиническим критериям функционального расстройства ЖП, если альтернативные объяснения их симптомов были исключены и если фракция выброса их ЖП (GBEF) снижена (<40%) (уровень рекомендаций - 2B). Кроме того, некоторые пациенты с нормальным опорожением ЖП и болью билиарного типа могут также извлечь пользу из операции. При этом необходимо отличать боль билиарного типа от ощущений при спазме гладкой мускулатуры ЖП, которые могут возникать при слишком быстрой инфузии ССК и прекращаются при замедлении либо остановке инфузии [43, 45, 46, 47].

Воспроизведение клинических симптомов, следующих за ССК-провокацией, превосходит по значению снижение фракции выброса (GBEF) для диагностики хронического холецистита и обоснования показаний к холецистэктомии [48]. Холецистэктомия рассматривается как возможный вариант лечения у пациентов с типичной болью билиарного типа и нормальной фракцией выброса ЖП, при условии, что никакие другие вероятные диагно-

зы не были определены, эмпирические методы лечения других заболеваний (например, терапия подавляющая желудочную кислотную секрецию) не эффективны, и боль воспроизводится при инфузии ССК [47, 48].

Lindholm E.В. и соавторы (2013) показали в своем исследовании [49], что и при гиперкинетическом ЖП ($G\text{BEF} > 80\%$) у пациентов с воспроизведением типичной билиарной боли во время ССК-стимулированной холесцинтиграфии, холецистэктомия является высокоэффективным методом лечения.

ССК применяется в качестве стимулятора при манометрическом исследовании СО, которое считается «золотым стандартом» при диагностике дисфункции СО. У здоровых пациентов следствием введения ССК должно быть уменьшение частоты и амплитуды фазовых манометрических волн, а также базального давления СО. Иная реакция на тест с ССК является признаком дисфункции СО [33, 39]. Однако парадоксальное увеличение давления в сфинктере на введение ССК или его аналогов возникает далеко не во всех случаях, и это снижает информативность данного метода [39].

Значение ССК для разработки методов лечения

ССК обладает наиболее быстрым и мощным желчегонным холекинетическим действием – начало сокращения ЖП через 1-2 минуты, максимум – 5-15 минут, длительность действия – 2 часа. Однако препараты ССК не нашли применения в клинической практике при лечении билиарной патологии ввиду особенностей фармакологического действия, так как необходима длительная внутривенная инфузия, и наличия побочных эффектов – абдоминальные боли и/или дискомфорт, тошнота. Эти эффекты более выражены после быстрой инфузии [38].

На основе изученных механизмов действия ССК в качестве мощного ССК-антагониста был предложен локсиглумид (*loxiglumide*), эффективность которого при приступе билиарной колики была продемонстрирована [3, 50].

Разработаны и описаны фармакологические свойства многих лигандов ССК-А-рецепторов, однако их клинический потен-

циал еще полностью не изучен. Исследуют пептидные аналоги ССК (JMV180, OPE, Ас-ССК-7 и другие), действующие как агонисты ССК-А-рецепторов, а также непептидные агонисты ССК-рецепторов, тиозоловые производные (SR14613), производные 1,5-бензодиазепина. Важны разработки более селективных частичных агонистов и аллостерических модуляторов этих рецепторов, которые могут иметь важную роль в преодолении ССК-резистентности ЖП и СО при лечении билиарной патологии [3].

Заключение

ССК представляет собой наиболее мощный гуморальный стимул сокращения ЖП и релаксации СО с выделением желчи в просвет тонкой кишки. Сведения об уровне ССК в крови при билиарной патологии достаточно противоречивы, однако у значительной части пациентов имеет место резистентность ЖП к ССК, проявляющаяся повышением стимулированной концентрации ССК в плазме крови при уменьшении эффективности эвакуаторной функции ЖП. К изученным механизмам дисфункции ЖП и СО относят резистентность к ССК за счет абсолютного снижения количества ССК-рецепторов и/или снижения чувствительности нейромышечного аппарата ЖП и СО, а также эндогенную недостаточность образования ССК, не исключена сенсibilизация с накоплением аутоантител к ССК.

Синтетический аналог ССК-8 может быть использован для оценки сократимости ЖП во время холесцинтиграфии ^{99m}Tc , в качестве стимулятора при манометрическом исследовании функции СО, а также для получения дуоденального аспирата образца концентрированной желчи и его анализа на микрокристаллы (билиарный сладж) и биохимического исследования (холестерин, соли желчных кислот, фосфолипиды).

Литература

1. Кравец, А. В. Исторические представления о поджелудочной железе / А. В. Кравец, В. П. Кравец // Вісник Сумського держ. ун-ту. Сер. Медицина. – 2008. – № 1. – С. 26-31.
2. Ramus, N. I. Cholecystokinin metabolism in normal man and patients with duodenal ulcer / N.

- I. Ramus // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 1982 Nov. – Vol. 64, N 6. – P. 383-390.
3. Cawston, E. E. Therapeutic potential for novel drugs targeting the type 1 cholecystokinin receptor / E. E. Cawston, L. J. Miller // *British Journal of Pharmacology.* – 2010 Mar. – Vol. 159, N 5. – P. 1009-1021.
 4. Liddle, R. A. Cholecystokinin / R. A. Liddle // *Gut Peptides: Biochemistry and Physiology* / eds J. H. Walsh, G. J. Dockray. – New York : Raven Press, 1994. – P. 175.
 5. Rehfeld, J. F. Accurate measurement of cholecystokinin in plasma / J. F. Rehfeld // *Clinical Chemistry.* – 1998 May. – Vol. 44, N 5. – P. 991-1001.
 6. Plasma cholecystokinin levels after vertical banded gastroplasty: effects of an acidified meal / D. Foschi [et al.] // *Obesity surgery.* – 2004 May. – Vol. 14, N 5. – P. 644-647.
 7. Sayegh, A. I. The role of cholecystokinin receptors in the short-term control of food intake / A. I. Sayegh // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* – 2013. – Vol. 114. – P. 277-316.
 8. Identification of cholecystokinin-secreting cells / J. M. Polak [et al.] // *Lancet.* – 1975 Nov. – Vol. 2, N 7943. – P. 1016-1018.
 9. The Predominant Cholecystokinin in Human Plasma and Intestine Is Cholecystokinin-33 / J. F. Rehfeld [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2001 Jan. – Vol. 86, N 1. – P. 251-258.
 10. Comparison of cholecystokinin released gallbladder emptying in men and women at estrogen and progesterone phases of the menstrual cycle / G. M. Fried [et al.] // *Surgery.* – 1984 Mar. – Vol. 95, N 3. – P. 284-288.
 11. Release of cholecystokinin in response to food and intraduodenal fat in pigs, dogs and man / P. Lilja [et al.] // *Surgery Gynecology et Obstetrics.* – 1984 Dec. – Vol. 159, N 6. – P. 557-661.
 12. Effects of age on concentrations of plasma cholecystokinin, glucagon-like peptide 1, and peptide YY and their relation to appetite and pyloric motility / C. G. MacIntosh [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1999 May. – Vol. 69, N 5. – P. 999-1006.
 13. Acute and chronic effects of dietary fatty acids on cholecystokinin expression, storage and secretion in enteroendocrine STC-1 cells / K. V. Hand [et al.] // *Molecular Nutrition and Food Research.* – 2010 May. – Vol. 54, S. 1. – P. S93-S103.
 14. Owyang, C. New insights into neurohormonal regulation of pancreatic secretion / C. Owyang, C. D. Logsdon // *Gastroenterology.* – 2004 Sep. – Vol. 127, N 3. – P. 957-969.
 15. Nakajima, S. Calcium-sensing receptor mediates dietary peptide-induced CCK secretion in enteroendocrine STC-1 cells / S. Nakajima, T. Hira, H. Hara // *Molecular Nutrition and Food Research.* – 2012 May. – Vol. 56, N 5. – P. 753-760.
 16. Functional disorders of the biliary tract and pancreas / E. Corazziari [et al.] // *Gut.* – 1999 Sep. – Vol. 45, S. 2. – P. 1148-1154.
 17. Control of gallbladder contractions by cholecystokinin through cholecystokinin-A receptors in vagal pathway and gallbladder in the dog / K. Sonobe [et al.] // *Regul. Pept.* – 1995 Dec. – Vol. 60, N 1. – P. 33-46.
 18. Ballal, M. A. Physiology of the sphincter of Oddi: the present and the future? - part 2 / M. A. Ballal, P. A. Sanford // *Saudi Journal of Gastroenterology.* – 2001 Jan. – Vol. 7, N 1. – P. 6-21.
 19. Nitric oxide mediates cerulein-induced relaxation of canine sphincter of Oddi / Y. Shima [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 1998 Mar. – Vol. 43, N 3. – P. 547-553.
 20. Humoral mechanisms and clinical aspects of biliary tract motility / J. Lonovics [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* – 1998. – Vol. 228. – P. 73-89.
 21. El-Salhy, M. Peptidergic innervation of the human gallbladder / M. El-Salhy, R. Stenling, L. Grimelius // *Ups. J. Med. Sci.* – 1996. – Vol. 101, N 1. – P. 87-96.
 22. Clinical significance of changes of plasma CCK-8 levels in patients with cholelithiasis / C. Ruixin [et al.] // *Journal of Radioimmunology.* – 2004 Oct. – Vol. 17, N 5. – P. 336-337.
 23. Roles of sphincter of Oddi motility and serum vasoactive intestinal peptide, gastrin and cholecystokinin octapeptide / Z. H. Zhang [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014 Apr. – Vol. 20, N 16. – P. 4730-4736.
 24. Krishnamurthy, S. Biliary dyskinesia: role of the sphincter of Oddi, gallbladder and cholecystokinin / S. Krishnamurthy, G. T. Krishnamurthy // *J. Nucl. Med.* – 1997 Nov. – Vol. 38, N 11. – P. 1824-1830.
 25. Немцов, Л. М. Секретция холецистокинина при нарушениях моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря / Л. М. Немцов // *Здравоохранение.* – 2003. – № 3. – С. 9-11.
 26. Немцов, Л. М. Дисмоторика желчного пузыря при билиарной патологии : (клинико-патологическая характеристика и коррекция) / Л. М. Немцов. – Витебск : ВГМУ, 2004. – 183 с.
 27. Гирса, В. Н. Характеристика вариантности билиарной патологии / В. Н. Гирса // *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 60-72.
 28. Гирса, В. Н. Сравнительная характеристика вариантов клинической манифестации билиарной патологии / В. Н. Гирса, Л. М. Немцов // *Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 68-й науч.*

- сес. сотр. ун-та. – Витебск, 2014. – С. 88-89.
29. CCK receptor dysfunction in muscle membranes from human gallbladders with cholesterol stones / Z. L. Xiao [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1999 Jun. – Vol. 276, N 6 (Pt. 1). – P. G1401-1407.
 30. Portincasa, P. Smooth muscle function and dysfunction in gallbladder disease / P. Portincasa, A. Di Ciaula, G. P. van Berge-Henegouwen // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2004 Apr. – Vol. 6, N 2. – P. 151-162.
 31. Correlation of cholecystokinin receptors with gallbladder contractility in patients with gallstones / J. R. Upp [et al.] // *Ann. Surg.* – 1987 Jun. – Vol. 205, N 6. – P. 641-648.
 32. Cholecystokinin - postcholecystectomy syndrome marker / Yu. S. Vinnik [et al.] // *International Journal of Advanced Studies.* – 2012 Sep. – Vol. 2, N 2. – P. 26-27.
 33. Диагностические критерии дисфункции сфинктера Одди после холецистэктомии / Ю. С. Винник [и др.] // *Анналы хирургии.* – 2012. – № 6. – С. 5-9.
 34. Creutzfeldt, W. Malabsorption due to cholecystokinin deficiency in a patient with autoimmune polyglandular syndrome type I / W. Creutzfeldt // *N. Engl. J. Med.* – 2001 Jul. – Vol. 345, N 1. – P. 64-65.
 35. Feed intolerance in critical illness is associated with increased basal and nutrient-stimulated plasma cholecystokinin concentrations / N. Q. Nguyen [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2007 Jan. – Vol. 35, N 1. – P. 82-88.
 36. Plasma cholecystokinin concentrations are elevated in acute upper gastrointestinal infections / F. C. Leslie [et al.] // *QJM.* – 2003 Nov. – Vol. 96, N 11. – P. 870-871.
 37. Correlation of gut hormones with irritable bowel syndrome / H. Zhang [et al.] // *Digestion.* – 2008. – Vol. 78, N 2/3. – P. 72-76.
 38. Comparison of gallbladder function obtained with regular CCK-8 and pharmacy-compounded CCK-8 / S. Krishnamurthy [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2003 Apr. – Vol. 44, N 4. – P. 499-504.
 39. Битти, А. Д. Диагностические тесты в гастроэнтерологии / А. Д. Битти. – М. : Медицина, 1995. – 222 с.
 40. A requiem for the cholecystokinin provocation test? / A. Smythe [et al.] // *Gut.* – 1998 Oct. – Vol. 43, N 4. – P. 571-574.
 41. Functional Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders / J. Bechar [et al.] // *Gastroenterology.* – 2006 Apr. – Vol. 130, N 5. – P. 1498-1509.
 42. Correlation Between Gallbladder Size and Release of Cholecystokinin After Oral Magnesium Sulfate in Man / K. Inoue [et al.] // *Ann Surg.* – 1983 Apr. – Vol. 197, N 4. – P. 412-415.
 43. Пиманов, С. И. Римский III Консенсус: избранные разделы и комментарии : пособие для врачей / С. И. Пиманов, Н. Н. Силивончик. – Витебск, 2006. – 152 с.
 44. Variability of gallbladder emptying after oral stimulation / P. Schiedermaier [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1997 Jul. – Vol. 32, N 7. – P. 719-724.
 45. Duncan, C. B. Evidence-based current surgical practice: calculous gallbladder disease / C. B. Duncan, T. S. Riall // *J. Gastrointest. Surg.* – 2012 Nov. – Vol. 16, N 11. – P. 2011-2025.
 46. Sincalide-stimulated cholescintigraphy: a multicenter investigation to determine optimal infusion methodology and gallbladder ejection fraction normal values / H. A. Ziessman [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2010 Feb. – Vol. 51, N 2. – P. 277-281.
 47. Laparoscopic cholecystectomy for biliary dyskinesia: Which patients have long term benefit? / C. A. Wybourn [et al.] // *Surgery.* – 2013 Oct. – Vol. 154, N 4. – С. 761-767.
 48. The cholecystokinin provocation HIDA test: recreation of symptoms is superior to ejection fraction in predicting medium-term outcomes / G. Morris-Stiff [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2011 Feb. – Vol. 15, N 2. – P. 345-349.
 49. Hyperkinetic gallbladder: an indication for cholecystectomy? / E. B. Lindholm [et al.] // *Am. Surg.* – 2013 Sep. – Vol. 79, N 9. – P. 882-884.
 50. CCK-1 receptor blockade for treatment of biliary colic: a pilot study / A. Malesci [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003 Aug. – Vol. 18, N 3. – P. 333-337.

Поступила 27.08.2014 г.

Принята в печать 07.10.2014 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: Республика Беларусь, 210027, г. Витебск, пр-т Черняховского, д.20, корп. 4, кв.51. E-mail: lineae@tut.by – Немцов Леонид Михайлович.

© ШЛЯХТУНОВ Е.А., СЕМЕНОВ В.М., 2014

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

ШЛЯХТУНОВ Е.А., СЕМЕНОВ В.М.

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

Резюме.

В статье представлен обзор современной литературы по вопросам молекулярно-генетической диагностики минимальной остаточной болезни при онкогематологических заболеваниях. В настоящее время высокочувствительные тесты на основе определения ДНК, РНК и белков могут идентифицировать минимальные уровни опухолевых клеток в образцах ткани, с чувствительностью – одна опухолевая клетка на миллион нормальных клеток. Опухолевая клетка может быть идентифицирована путем определения специфических нуклеотидных последовательностей генов, которые могут быть специфическими для конкретной опухоли либо определяться в различных опухолевых тканях, но они никогда не определяются в нормальных клетках. Обоснованы возможности полимеразной цепной реакции (PCR) в идентификации различных опухолевых-ассоциированных генов, генетических поломок (транслокаций), сопровождающих развитие ряда лейкозов. Наиболее часто определяемые транслокации генов являются: для острого лимфобластного лейкоза t(9;22) *mi-BCR-ABL*, t(12;21) *TEL-AML1*; для острого миелоидного лейкоза t(15;17) *PML-RARA*; для хронического лейкоза t(9;22) *BCR-ABL* и др. Определено их клиническое значение, прогностическая значимость при острых и хронических лейкозах. При помощи PCR возможно определение указанных генов непосредственно в периферической крови, очищенных лейкоцитах и стернальном пунктате. Исследования, направленные на изучение экспрессии опухолевых-ассоциированных генов, являются перспективными и актуальными в целях индивидуализации лечебной тактики пациентов, страдающих злокачественными опухолями системы кроветворения.

Ключевые слова: минимальная остаточная болезнь, лейкоз.

Abstract.

The article presents the review of modern literature on the issues of molecular and genetic diagnosis of minimal residual disease in hematologic malignancies. Nowadays, high sensitivity tests based on DNA, RNA and proteins detection can identify minimum levels of tumor cells in tissue samples with sensitivity – one tumor cell per million normal cells. Tumor cells may be identified by means of detecting specific nucleotide successions of genes that may be either specific for the particular tumor or may be determined in various tumor tissues, but they are never revealed in normal cells. The opportunities of polymerase chain reaction (PCR) in the identification of different tumor - associated genes, genetic damages (translocations), accompanying the development of a number of leukemias have been grounded. Most often detected genes translocations are: for acute lymphoblastic leukemia t(9; 22) *mi-BCR-ABL*, t(12; 21) *TEL-AML1*; for acute myeloid leukemia t(15; 17) *PML-RARA*; for chronic leukemia t(9; 22) *BCR-ABL* and others. Their clinical significance and prognostic value in acute and chronic leukemias have been determined. Using PCR it is possible to detect the specified genes directly in the peripheral blood, purified leukocytes, sternal punctate. The researches aimed at studying the expression of tumor - associated genes are promising and relevant for individualization of treatment strategy of patients suffering from malignant hematopoietic tumors.

Key words: molecular and genetic diagnosis, minimal residual disease, leukemia.

Минимальная остаточная болезнь (МОБ) в онкогематологии – это состояние, которое определяется наличием минимального

количества опухолевых (лейкозных) клеток, которые остаются у пациента во время лечения или после его завершения, при отсутствии

симптомов и признаков заболевания (ремиссия) [1]. МОБ, т.е. наличие опухолевых клеток в организме, является основной причиной рецидива рака, в том числе и лейкоза.

Современное развитие методов молекулярно-генетического исследования открыла новую эру в изучении МОД. В настоящее время высокочувствительные тесты на основе определения ДНК, РНК и белков могут идентифицировать минимальные уровни опухолевых клеток в образцах ткани, с чувствительностью – одна опухолевая клетка на миллион нормальных клеток [2].

При лечении лейкозов тестирование МОБ имеет важное значение. Прежде всего – это определение, какое лечение позволяет излечить пациента, затем – это сравнение эффективности различных методов лечения, мониторинг ремиссии и рецидива опухолевого процесса у пациента и персонализация лечения [1, 3].

ГЕН C-ABL

C-ABL известный как онкоген 1, или вирусный гомолог Абельсон мышиноного лейкоза. C-ABL используется для обозначения версии гена, найденного в пределах генома млекопитающих, в то время как v-ABL относится к вирусному гену [8].

Ген c-ABL локализован в длинном плече 9 хромосомы (рис. 1) и кодирует нерецепторные ядерные ферментативные белки и цитоплазматические тирозинкиназы, участвующие во многих клеточных процессах. Белки семейства ABL локализованы в различных внутриклеточных местах, включая ядра, цитоплазму, митохондрии и эндоплазматический ретикулум, где он взаимодействует с большим разнообразием клеточных белков, включая сигнальные адаптеры, киназы, фосфатазы, регуляторы клеточного цикла, транскрипционные факторы, белками цитоскелета [9].

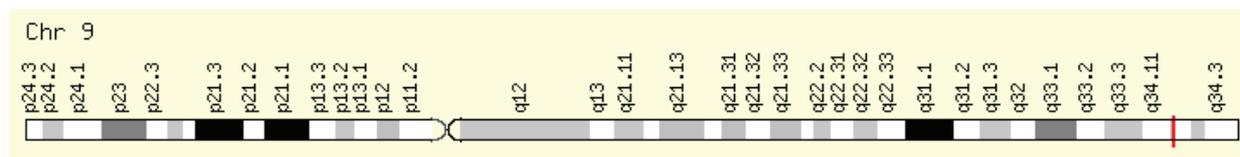


Рисунок 1 – Локализация гена c-ABL 9q34.1.

Большинство исследований по МОБ было выполнено при изучении лейкозов, особенно двух основных наиболее часто встречающихся видов: хронического миелоидного лейкоза (PML) у взрослых и острого лимфобластного лейкоза (AML) у детей [4, 5].

Большинство тестов основаны на обнаружении специфических лейкозных ДНК-последовательностей. Обычно это достигается за счет использования высоко чувствительной методики, такой как полимеразная цепная реакция (PCR). Избранная для детекции ДНК-последовательность может вносить свой вклад в патогенез лейкоза или может быть просто с ним ассоциирована [6].

Маркеры, используемые для тестирования на основе ДНК, часто являются хромосомными транслокациями. Наиболее часто определяемые транслокации генов являются: для острого лимфобластного лейкоза t(9;22) mi-BCR-ABL, t(12;21) TEL-AML1; для острого миелоидного лейкоза t(15;17) PML-RARA; для хронического лейкоза t(9;22) BCR-ABL и др. [7].

C-ABL – это протоонкоген, который кодирует цитоплазматическую и ядерную протеинтирозинкиназу, которые, в свою очередь, вовлечены в процессы дифференцировки клеток, клеточного деления, клеточной адгезии и реакции на стресс.

Функции нерецепторной тирозинкиназы сложно преувеличить – это роль в процессе роста клеток и их выживание, ремоделирования цитоскелета в ответ на внеклеточные стимулы, подвижность клеток и их адгезия. Кроме того, это работа с рецепторами эндоцитоза и аутофагии, в ответ на повреждение ДНК, и апоптоз [10, 11, 12, 13].

С медицинской точки зрения определение c-ABL весьма важно, поскольку есть причинно-следственная связь между синтезом химерного белка Abl-Bcr, вызванного транслокацией и образованием химерного гена ABL-BCR в так называемой Филадельфийской хромосоме и развитии хронического миелоидного лейкоза [14].

ГЕНЫ СЕМЕЙСТВА BCR: M-BCR/t, mi-BCR

Ген BCR (Breakpoint Cluster Region – зона ложного точкового кластера) известен также, как антиген рака почки NY–REN. BCR и является одним из двух генов в комплексе BCR–ABL, который связан с Филадельфийской хромосомой.

Нормальный ген BCR локализован в длинном плече 22 хромосомы (рис. 2). В настоящее время известно, что нормальный ген BCR кодирует два основных белка [15, 16, 17]. Белки, кодируемые данным геном, обладают серин-треанин киназной активностью, а также являются ГТФ-активирующими белками.

Недавние исследования быстро добавляют новые и важные идеи в сложные функции нормального гена BCR и организацию BCR–ABL химеры, а также обосновывают потенциальные терапевтические прорывы в лечении лейкозов, ассоциированных с Филадельфийской хромосомой. Термин «зона ложного точкового кластера, или Breakpoint Cluster Region – BCR» был впервые применен к промежутку ДНК на длинном плече хромосомы, который нарушается у пациентов с ХМЛ [18] и имеет свое проявление в Филадельфийской хромосоме, образующейся в результате транслокации генов между 9 и 22 хромосомой (рис. 3) [18, 19, 20].

Последующие исследования показали, что данный фрагмент локализовался в центральной области гена BCR [21]. В настоящее время хорошо известно, что точка остановки в BCR может быть переменной, а при гибридизации вместе с ABL приводит к гибридной постоянной точке [21–26]. Образованный химерный (гибридный) генотип характеризует фенотипически острый лимфоидный лейкоз. Синтезированный химерный белок имеет тирозинкиназную активность, причем наличие в клетке данного онкобелка тормозит функцию своих нормальных аналогов.

Было обнаружено, что высокие уровни мРНК гена BCR обнаружены в тканях мозга и гемопоэтических клетках [27]. Однако до настоящего времени непонятно, как химерный ген BCR–ABL и его продукт влияют на кроветворные клетки. Bcr белок экспрессируется в основном на ранних стадиях дифференцировки миелоидных клеток, и его уровни значительно сокращаются при созревании в полиморфно-ядерных лейкоцитах [28]. Поскольку BCR–ABL экспрессируется с промотора BCR, неудивительно, что этот белок показывает аналогичную корреляцию между характером экспрессии и миелоидной дифференцировкой [29].

Как известно, белок Bcr-Abl, цитоплазматический [30]. Исследования показывают,

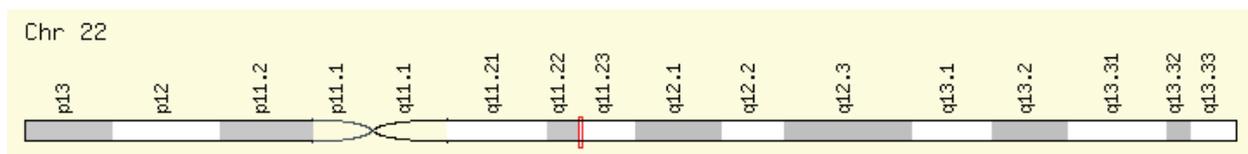


Рисунок 2 – Локализация гена BCR 22q11.

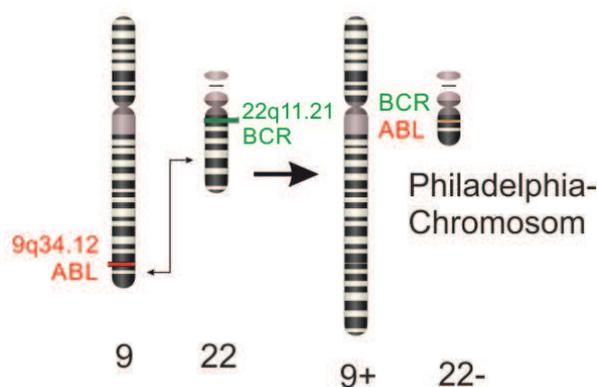


Рисунок 3 – Схема образования Филадельфийской (Ph) хромосомы.

что он принимает участие в передаче клеточных сигналов [31]. Продукты *Bcr* также могут ассоциироваться с конденсированной ДНК [32], *Bcr* взаимодействует с митотической ДНК, а также с высококонденсированным гетерохроматином в интерфазных клетках. Продукты *Bcr-Abl* гена преобладают в ядре, играя отрицательную роль в репарации ДНК, общей инициации транскрипции и регуляции клеточного цикла [33].

Одним из предложенных механизмов, с помощью которого проявляется активность *Bcr-Abl*, является подавление. Гемопоэтические факторы роста подавляет апоптоз, а *Bcr-Abl* может аннулировать зависимость фактор роста в различных гемопоэтических клеточных линиях [34]. Подавление апоптоза *Bcr-Abl* может быть опосредовано индукцией экспрессии антиапоптотического белка *Bcl-2*, путем фосфорилирования проапоптотического белка, или через *Ras*-зависимый путь [35, 36, 37].

Отличительным признаком хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) является Филадельфийская хромосома, которая представляет собой укороченную 22 хромосому в результате транслокации, *t*(9, 22) (*q*34; *q*11), между 9 и 22 хромосомами [38]. Идентичная транслокация также встречается примерно в 20% ХМЛ взрослого населения, 5% ХМЛ детского населения, и в редких случаях острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) [39].

Поломка при транслокации *t*(9, 22) (*q*34; *q*11) между 9 и 22 может возникать преимущественно в двух альтернативных местах с образованием либо более длинного химерного гена, синтезирующего белок 210 кДа, либо с образованием химеры, кодирующей белок 190 кДа. При ХМЛ разрыв в хромосоме 22

ограничен у большинства пациентов с площадью 5,8 т.п.н. и называется *M-Bcr* [19]. При остром лейкозе, примерно в половине случаев, поломка может происходить за пределами *M-Bcr* [24, 39, 40, 41, 42], как правило, в пределах 3'-конца интрона гена *Bcr* [42]. Данная область получила название *mi-Bcr*.

Количественное определение с помощью *real time PCR* *M-Bcr* и *mi-Bcr* как в образцах цельной крови, так и в образцах очищенных лейкоцитов, а также в аспирате костного мозга является не только одним из диагностических приемов для установления диагноза хронического миелоидного лейкоза ассоциированного с Филадельфийской хромосомой и острого В-лимфобластного лейкоза, но и для установления необходимости лечения препаратом Иматинибом, обладающим анти酪氨酸иновой активностью. Кроме того, данный диагностический тест служит для контроля эффективности лечения и определения МОБ. Количественное определение *c-Abl* с помощью *real time PCR* по рекомендациям программы «Европа против рака» является геном-маркером для диагностики МОБ при лейкозах.

PML-RARA (PRAM1)

PML-RARA (PRAM1) – химерный ген [43], который образуется в результате транслокации двух генов *PML* (*Promyelocytic Leukemia* – ген промиелоцитарного лейкоза), расположенного в длинном плече 15 хромосомы, и гена *RARA* (*Retinoic Acid Nuclear Receptor Alpha* – ядерный рецептор альфа ретинойвой кислоты), расположенного в длинном плече 17 хромосомы, с последующим встраиванием химерного гена в короткое плечо 19 хромосомы (рис. 4–6).

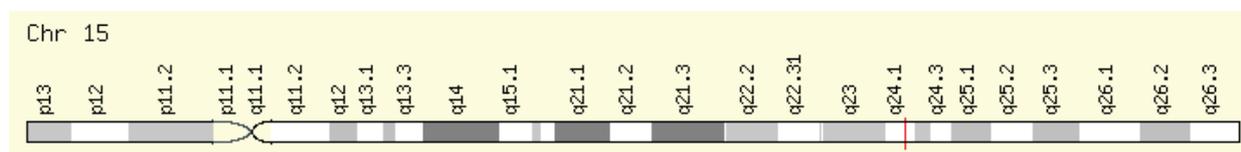


Рисунок 4 – Локализация *PML* гена 15q24.1.

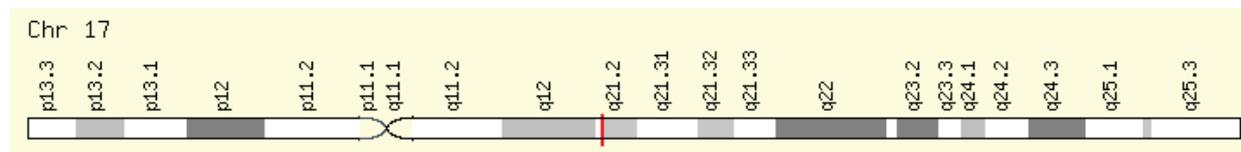


Рисунок 5 – Локализация *RARA* гена 17q21.1.

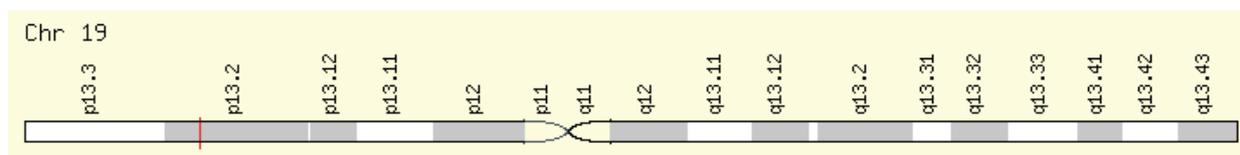


Рисунок 6 – Локализация химерного гена PML-RARA1 9p13.2.

Функции продукта гена PML весьма разнообразны. Кодированный белок относится к фосфопротеину, который локализуется в ядрах клеток, где он функционирует как транскрипционный фактор, а также супрессор опухолевой трансформации. Его участие в клеточном цикле связано с регуляцией реакции p53 онкогенных сигналов [44].

Функция продукта гена RARA также разнообразна. Этот ген кодирует ядерный рецептор ретиноевой кислоты. Кодированный белок регулирует транскрипцию лиганд-зависимым образом. Этот ген принимает участие в регуляции развития, дифференцировки и апоптоза гранулоцитарного ростка гемопоэза, а также в процессах транскрипции ряда генов [45].

ГЕН AML (*Acute Myeloid Leukemia*)

Ген AML, известный как RUNX1 (Runt-related transcription factor 1 – связанный с транскрипцией фактор 1), или основной фактор связывания субъединицы альфа-2 (CBFA2) [43, 44].

Основной связывающий фактор (Core binding factor – CBF) представляет собой гетеродимерный транскрипционный фактор, который связывается с основными элементами многих промоторов. Белок, кодируемый геном AML, представляет собой альфа-субъединицу CBF и, как полагают, участвует в развитии нормального кроветворения. Ген AML локализован в длинном плече 21 хромосомы (рис. 7).

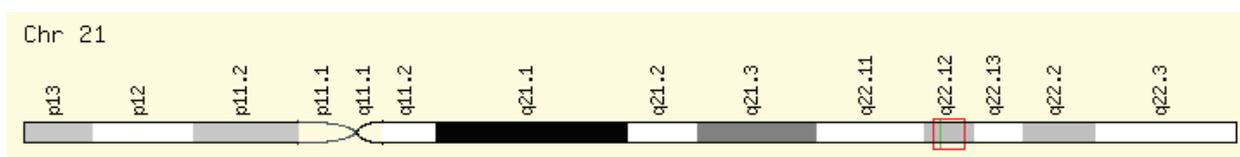


Рисунок 7 – Локализация гена AML 21q22.3.

Наиболее важное клиническое значение имеет достаточно часто встречающаяся транслокация генов PML и RARA, которая ассоциирована с развитием острого промиелоцитарного лейкоза (APL).

Функция химерного гена PML-RARA (PRAM1) достаточно конкретная: белок, кодируемый этим геном, подобен FYN связывающему белку (FYB/SLAP-130), белку адаптера, участвующего в T-клеточной рецептор опосредованной сигнализации. Ген FYN связывающего белка экспрессируется и регулируется во время нормального миелопоэза. Экспрессия его индуцируется ретиноевой кислотой, а экспрессия химерного PRAM1 ингибирует функцию последнего, что приводит к неконтролируемому и недифференцированному миелопоэзу и острому промиелоцитарно лейкозу (AML) [46].

Как уже отмечалось, ген AML кодирует синтез альфа-субъединицы основного связывающего фактора CBF, который участвует в нормальном кроветворении. RUNX1 является фактором транскрипции, который регулирует дифференцировку гемопоэтических стволовых клеток в зрелые клетки крови [45]. Он относится к факторам транскрипции, а белки образуют гетеродимерный комплекс с CBFβ, который придает повышенную ДНК-связанную стабильность комплекса.

Хромосомные транслокации с участием ген RUNX1 связаны с несколькими типами лейкозов включая ОМЛ [46]. Мутации в RUNX1 являются причинами ряда случаев рака молочной железы [47].

При различных генетических поломках, которые достаточно хорошо уже изучены, наблюдается аномальное патологическое кро-

ветвление и развитие, как правило, острого лейкоза. Так, например, транслокация гена TEL из короткого плеча 12 хромосомы в область гена AML длинного плеча 21 хромосомы (рис. 8) приводит к образованию химерного гена TEL-AML, в результате чего развивается острый лимфобластный лейкоз у детей.

развивающейся технологией лабораторной диагностики. Необходимо дальнейшее развитие и совершенствование техники методики исследования, синтезирование и очистка праймеров, для более точной детекции генетических поломок не только онкогематологических заболеваний, но и для диагностики

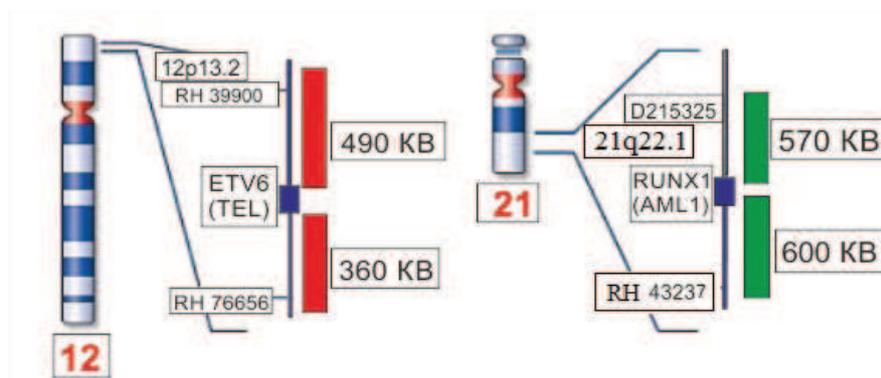


Рисунок 8 – Схема транслокации гена TEL и AML t(12;21).

Заболевания, связанные с различными транслокациями AML, включают острый лейкоз, кольцевидную 21-ую хромосому, а также ассоциированные с геном AML являются солидные опухоли, такие как рак поджелудочной железы и рак эндометрия [48, 49].

Определение наличия TEL-AML1 в образцах из цельной крови либо очищенных лейкоцитах, а также в образцах аспирата костного мозга может рассматриваться как маркер мониторинга эффективности лечения острого миелоидного лейкоза у детей от 1 до 10 лет, т.е. для диагностики МОБ, однако данный тест не пригоден для первичной диагностики острого лейкоза.

Заключение

Таким образом, применение PCR метода для определения различных генетических изменений в хромосомах при онкогематологических заболеваниях является оптимальным методом диагностики МОБ. Молекулярно-генетическая диагностика с помощью PCR – одна из наиболее современных высокотехнологических методик исследования. ДНК-диагностика с использованием PCR является самой востребованной и динамично

и контроля эффективности лечения солидных опухолей.

Литература

1. Outcome prediction in childhood acute lymphoblastic leukaemia by molecular quantification of residual disease at the end of induction / M. J. Brisco [et al.] // *Lancet*. – 1994 Jan. – Vol. 343, N 8891. – P. 196–200.
2. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer-Childhood Leukemia Cooperative Group / H. Cavé [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1998 Aug. – Vol. 339, N 9. – P. 591–598.
3. The diagnosis of BCR/ABL-negative chronic myeloproliferative diseases (CMPD): a comprehensive approach based on morphology, cytogenetics, and molecular markers / T. Haferlach [et al.] // *Ann. Hematol.* – 2008 Jan. – Vol. 87, N 1. – P. 1–10.
4. Frei, E. Section 34: Hematopoietic System: Adult Acute Lymphocytic Leukemia: Evaluation of Minimal Residual Disease / E. Frei, D. W. Kufe, J. F. Holland // *Cancer medicine 6*. – Hamilton : BC Decker, 2003. – P. 129.
5. Frei, E. Part VII: Pediatric Oncology. Section 37: Pediatric Oncology: Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia / E. Frei, D. W. Kufe, J.

- F. Holland // *Cancer medicine* 6. – Hamilton : BC Decker, 2003. – P. 141.
6. Смолякова, Р. М. Молекулярно-генетические методы исследования в онкологии / Р. М. Смолякова // *Онкологический журнал*. – 2011. – Т. 5, № 4. – С. 37–41.
 7. Thebcl-2/Ig rearrangement in a population of 204 healthy individuals: occurrence, age and gender distribution, breakpoints, and detection method validity / C. Schmitt [et al.] // *Leuk. Res.* – 2006 Jun. – Vol. 30, N 6. – P. 745–750.
 8. Structure of the Bcr-Abl oncoprotein oligomerization domain / X. Zhao [et al.] // *Nat. Struct. Biol.* – 2002 Feb. – Vol. 9, N 2. – P. 117–120.
 9. Bcr and Abl interaction: oncogenic activation of c-Abl by sequestering Bcr / X. Ling [et al.] // *Cancer Res.* – 2003 Jan. – Vol. 63, N 2. – P. 298–303.
 10. Bcr-Abl oncoproteins bind directly to activators of the Ras signalling pathway / L. Puil [et al.] // *EMBO J.* – 1994 Feb. – Vol. 13, N 4. – P. 764–773.
 11. Lionberger, J. M. Transformation of myeloid leukemia cells to cytokine independence by Bcr-Abl is suppressed by kinase-defective Hck / J. M. Lionberger, M. B. Wilson, T. E. Smithgall // *J. Biol. Chem.* – 2000 Jun. – Vol. 275, N 24. – P. 18581–18585.
 12. The SH2-containing adapter protein GRB10 interacts with BCR-ABL / R. Y. Bai [et al.] // *Oncogene*. – 1998 Aug. – Vol. 17, N 8. – P. 941–948.
 13. CRKL binding to BCR-ABL and BCR-ABL transformation / K. S. Kolibaba [et al.] // *Leuk. Lymphoma*. – 1998 Mar. – Vol. 33, N 1/2. – P. 119–126.
 14. Regulation of dendritic arborization by BCR Rac1 GTPase-activating protein, a substrate of PTPRT / A. R. Park [et al.] // *J. Cell. Sci.* – 2012 Oct. – Vol. 125, N 19. – P. 4518–4531.
 15. Identification of two normal BCR gene products in the cytoplasm / S. Dhut [et al.] // *Oncogene*. – 1988 Nov. – Vol. 3, N 5. – P. 561–566.
 16. Evidence that the PHL gene encodes a 160,000-dalton phosphoprotein with associated kinase activity / K. Stam [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* – 1987 May. – Vol. 7, N 5. – P. 1955–1960.
 17. Amson, R. B. Identification of a 130 Kda BCR related gene product / R. B. Amson, C. Marcelle, A. Telerman // *Oncogene*. – 1989. – Vol. 4, N 2. – P. 243–247.
 18. Rowley, J. D. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining / J. D. Rowley // *Nature*. 1973 Jun. – Vol. 243, N 5405. – P. 290–293.
 19. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22 / J. Groffen [et al.] // *Cell*. – 1984 Jan. – Vol. 36, N 1. – P. 93–99.
 20. Prakash, O. High resolution chromosomes of the t(9;22) positive leukemias / O. Prakash, J. J. Yunis // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 1984 Apr. – Vol. 11, N 4. – P. 361–367.
 21. Konopka, J. B. An alteration of the human c-Abl protein in K562 leukemia cells unmasks associated tyrosine kinase activity / J. B. Konopka, S. M. Watanabe, O. N. Witte // *Cell*. – 1984 Jul. – Vol. 37, N 3. – P. 1035–1042.
 22. The human cellular ABL gene product in the chronic myelogenous leukemia cell line K562 has an associated tyrosine protein kinase activity / W. Kloetzer [et al.] // *Virology*. – 1985 Jan. – Vol. 140, N 2. – P. 230–238.
 23. Alternative 5' exons in c-ABL mRNA / Y. Ben-Neriah [et al.] // *Cell*. – 1986 Feb. – Vol. 44, N 44. – P. 577–586.
 24. Identification of molecular variants of p210bcr-abl in chronic myelogenous leukemia / R. Kurzrock [et al.] // *Blood*. – 1987 Jul. – Vol. 70, N 1. – P. 233–236.
 25. Unique fusion of BCR and c-ABL genes in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia / A. Hermans [et al.] // *Cell*. – 1987 Oct. – Vol. 51, N 1. – P. 33–40.
 26. Novel chimaeric protein expressed in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukaemia / L. C. Walker [et al.] // *Nature*. – 1987 Oct-Nov. – Vol. 329, N 6142. – P. 851–853.
 27. Collins, S. Expression of BCR and BCR-ABL fusion transcripts in normal and leukemic cells / S. Collins, H. Coleman, M. Groudine // *Mol. Cell. Biol.* – 1987 Aug. – Vol. 7, N 8. – P. 2870–2876.
 28. Subcellular localization of Bcr, Abl, and Bcr-Abl proteins in normal and leukemic cells and correlation of expression with myeloid differentiation / Wetzler M. [et al.] // *J. Clin. Investig.* – 1993 Oct. – Vol. 92, N 4. – P. 1925–1939.
 29. Heisterkamp, N. ABR, an active BCR-related gene / N. Heisterkamp, C. Morris, J. Groffen // *Nucleic Acids Res.* – 1989. – Vol. 17, N 21. – P. 8821–8831.
 30. Arlinghaus, R. B. Multiple BCR-related gene products and their proposed involvement in ligand-induced signal transduction pathways / R. B. Arlinghaus // *Mol. Carcinog.* – 1992. – Vol. 5, N 3. – P. 171–173.
 31. Cell cycle-related shifts in subcellular localization of Bcr: association with mitotic chromosomes and with heterochromatin / M. Wetzler [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1995 Apr. – Vol. 92, N 8. – P. 3488–3492.
 32. Frit, P. Transcription factor IIIH: a key player in the cellular response to DNA damage / P. Frit, E. Bergmann, J-M. Egly // *Biochimie*. – 1999 Jan-

- Feb. – Vol. 81, N 1/2. – P. 27–38.
33. The ABL genes in normal and abnormal cell development / S-W. Chung [et al.] // *Crit. Rev. Oncog.* – 1996. – Vol. 7, N 1/2. – P. 33–48.
 34. Sanchez-Garcia, I. Tumorigenic activity of the BCR-ABL oncogenes is mediated by BCL2 / I. Sanchez-Garcia, G. Grutz // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995 Jun. – Vol. 92, N 12. – P. 5287–5291.
 35. The Bcr-Abl tyrosine kinase inhibits apoptosis by activating a Ras-dependent signaling pathway / D. Cortez, [et al.] // *Oncogene.* – 1996 Dec. – Vol. 13, N 12. – P. 2589–2594.
 36. Sanchez-Garcia, I. Regulation of BCL-2 gene expression by Bcr-Abl is mediated by Ras / I. Sanchez-Garcia, D. Martin-Zanca // *J. Mol. Biol.* – 1997 Mar. – Vol. 267, N 2. – P. 225–228.
 37. Nowell, P. C. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia / P. C. Nowell, D. A. Hungerford // *Science.* – 1960. – Vol. 132. – P. 1497.
 38. Multiparameter studies in lymphoid leukemias / D. Catovsky [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1979 Oct. – Vol. 72, N 4. – P. 736–745.
 39. The ABL-BCR fusion gene is expressed in chronic myeloid leukemia / J. V. Melo [et al.] // *Blood.* – 1993 Jan. – Vol. 81, N 1. – P. 158–165.
 40. Heterogeneity of chromosome 22 breakpoint in Philadelphia-positive (Ph+) acute lymphocytic leukemia / J. Erikson [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1986 Mar. – Vol. 83, N 6. – P. 1807–1811.
 41. BCR rearrangement and translocation of the c-ABL oncogene in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia / A. De Klein [et al.] // *Blood.* – 1986 Dec. – Vol. 68, N 6. – P. 1369–1375.
 42. Fusion of the BCR and the c-ABL genes in Ph-positive acute lymphocytic leukemia with no rearrangement in the breakpoint cluster region / A. Ar-Rushdi [et al.] // *Oncogene.* – 1988 Apr. – Vol. 2, N 4. – P. 353–357.
 43. Hariharan, I. K. cDNA sequence for human BCR, the gene that translocates to the ABL oncogene in chronic myeloid leukaemia / I. K. Hariharan, J. M. Adams // *EMBO J.* – 1987 Jan. – Vol. 6, N 1. – P. 115–119.
 44. Linkage mapping of the AML1 gene on human chromosome 21 using a DNA polymorphism in the 3' untranslated region / D. Avramopoulos [et al.] // *Genomics.* – 1992 Oct. – Vol. 14, N 2. – P. 506–507.
 45. RUNX1/AML1: a central player in hematopoiesis / T. Okuda [et al.] // *Int. J. Hematol.* – 2001 Oct. – Vol. 74, N 3. – P. 252–257.
 46. Asou, N. The role of a Runt domain transcription factor AML1/RUNX1 in leukemogenesis and its clinical implications / N. Asou // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2003 Feb. – Vol. 45, N 2. – P. 129–150.
 47. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours / The Cancer Genome Atlas Network // *Nature.* – 2012 Oct. – Vol. 490, N 7418. – P. 61–70.
 48. Sequence specificity of the core-binding factor / I. N. Melnikova [et al.] // *J. Virol.* 1993 Apr. – Vol. 67, N 4. – P. 2408–2411.
 49. AML-associated translocation products block vitamin D(3)-induced differentiation by sequestering the vitamin D(3) receptor / E. Puccetti [et al.] // *Cancer Res.* – 2002 Dec. – Vol. 62, N 23. – P. 7050–7058.

Поступила 13.05.2014 г.

Принята в печать 07.10.2014 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»;
Семенов В.М. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней 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 онкологии с курсами лучевой диагностики, лучевой терапии ФПК и ПК. E-mail: Evgenij-shlyakhtunov@yandex.ru – Шляхтунов Евгений Александрович.

© КАРПУК И.Ю., 2014

ИММУНОПАТОЛОГИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОРТОПЕДИЧЕСКИМИ КОНСТРУКЦИЯМИ В ПОЛОСТИ РТА

КАРПУК И.Ю.

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

Резюме.

В статье проведен анализ литературных данных, свидетельствующих о значимости состояния общей и местной иммунореактивности в патогенезе непереносимости стоматологических материалов, что является основанием для включения иммунотропных средств и методов в схему лечения этой патологии. Показано, что терапия, направленная на нормализацию иммунных функций, рациональна до протезирования, что непременно уменьшит риск возникновения и выраженность различного рода протезных стоматитов. В ходе анализа литературы установлено, что при любом воздействии, в патологическом процессе можно выявить элементы или признаки реализации механизмов защиты. Эти изменения не всегда имеют характер специфической реакции. Выраженность, характер, динамика изменений местных механизмов защиты, несомненно, зависят от общего состояния организма, спектра заболеваний, возраста. Особенно значимыми в этом отношении являются заболевания желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы, возрастные изменения, сосудистые заболевания.

Ключевые слова: аллергия, иммунопатология, стоматологические материалы.

Abstract.

The article deals with the analysis of literature data testifying to the importance of general and local immunoreactivity status in the pathogenesis of stomatologic materials intolerance which is the ground for including immunotropic agents and methods in the scheme of treatment for this pathology. It has been shown that the therapy aimed at immune functions normalization is rational before prosthetics which is sure to reduce the risk of different prosthetic stomatitis development as well as their severity. In the course of literature analysis it has been established that on any influence, it is possible to reveal in the pathological process the elements or signs of protection mechanisms realization. These changes not always have the nature of a specific reaction. Expressiveness, character, dynamics of local protection mechanisms changes, undoubtedly, depend on the general condition of an organism, diseases spectrum, age. Gastrointestinal tract and endocrine system diseases, age changes, vascular diseases in this regard are especially significant.

Key words: allergy, immunopathology, stomatologic materials.

Изучение роли иммунной системы в возникновении непереносимости стоматологических материалов (НСМ) показывает возможность раскрытия неясных вопросов влияния протезов и протезных материалов на состояние органов и тканей рта и организм человека.

В систему иммунного надзора организма человека входят подсистемы, осуществляющие местную защиту тканей и органов. К ним относятся кожно-ассоциированная, внутриэ-

пителиальная и подсистема нервной ткани.

Частью внутриэпителиальной подсистемы является слизистая оболочка рта (СОР), барьерная функция которой зависит от следующих факторов:

- толщины эпителия;
- наличия многочисленных межклеточных связей;
- химически и механически устойчивого рогового слоя;

- скорости слущивания и быстроты обновления эпителия;
- выработки противомикробных соединений;
- постоянного смачивания слюной, которая содержит противомикробные вещества и факторы роста.

Эпителий основных участков СОР – многослойный плоский неороговевающий. Многослойный плоский ороговевающий эпителий покрывает дорзальную поверхность языка, твердое небо, маргинальную и прикрепленную десну. Предполагается, что степень созревания эпителиального пласта (ЭП) регулируется гуморальными факторами, которые выделяются клетками подлежащей собственной соединительнотканной пластинки. В настоящее время идентифицировано более 20 цитокинов. Их состав и сочетание характерны для каждой стадии созревания эпителиальных клеток (ЭК). Появление цитокинов рассматривают как маркер дифференцировки ЭК [1].

Обновление ЭП обеспечивает его барьерную функцию за счет постоянной замены и удаления клеток наружного слоя, а с ними и прикрепленных микроорганизмов. Период обновления ЭП резко сокращается при воздействии на слизистую раздражающих факторов и развитии некоторых заболеваний. Скорость пролиферации и дифференцировки ЭП регулируется рядом биологически активных веществ, наиболее важными из которых являются цитокины: эпидермальный фактор роста (ЭФР), который в высоких концентрациях присутствует в слюне, ИЛ-1 и 6, трансформирующий фактор роста (ТФР- α) [2].

В отсутствии повреждающих и стимулирующих воздействий ЭК выполняют барьерную, секреторную функцию и ничем не напоминают иммунокомпетентные клетки (ИКК). Но уже в состоянии покоя они несут на своей поверхности рецепторы для цитокинов (ИФН- γ , ИЛ-4,17), что является предпосылкой для вовлечения в иммунные процессы. В условиях механического или химического повреждения эпителиального барьера, при воздействии микробных продуктов, цитокинов, происходит активация ЭК, в процессе которой они приобретают свойства ИКК: начинают секретировать цитокины и выполнять функции антигенпредставляющих клеток (АПК).

Спектр цитокинов, выделяемых активированными ЭК, напоминает спектр гуморальных продуктов макрофагов (МФ): ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6, ИФН- α , что наблюдается при развитии воспаления. Этот процесс сопровождается выделением гемопозитинов – ростовых факторов для нейтрофильных гранулоцитов (НГ), моноцитов, которые действуют не только на кровяные клетки, но и на сами ЭК. Описана выработка ЭК ИЛ-12, 15, 16, 17, 18, секрета ими хемокинов, ответственных за привлечение в кожу и слизистые оболочки циркулирующих Т-лимфоцитов (Т-ЛФ) и предшественников дендритных клеток [3].

В слизистых оболочках имеется разновидность специализированных ЭК, имеющих прямое отношение к иммунным процессам. Это М-клетки. Они локализируются над пейеровыми бляшками и фолликулами, осуществляют транспорт антигенного материала из просвета кишечника или бронхов в лимфоидные структуры. М-клетки вместе с МФ, дендритными клетками и ЛФ находятся в эпителии над лимфоидными структурами. М-клетки захватывают антигены (АГ) путем эндоцитоза с помощью актиновой сети, транспортируют его в везикулах в базальную часть, откуда путем экзоцитоза освобождают в упомянутый карман, где АГ презентуется Т-ЛФ АПК. М-клетки спонтанно выделяют ИЛ-2, 5, 6, 10, ИЛ-1, ФНО- α . Цитокины важны для привлечения и активации других иммунных клеток, а дефензины – для антимикробной защиты, репарации эпителия. При активации синтез ряда цитокинов усиливается. М-клетки также вырабатывают хемокины, привлекающие в слизистые оболочки Т-ЛФ и дендритные клетки [4].

Таким образом, ЭК барьерных тканей можно разделить на 3 функциональные группы: покоящиеся, которые лишены признаков ИКК, активированные ЭК, способные выполнять функции АПК и синтезировать цитокины, и М-клетки, которые транспортируют АГ в участки взаимодействия АПК и Т-хелперов [5].

Т-клетки являются основной популяцией ЛФ барьерных тканей. Они располагаются, в основном, вблизи базальной мембраны между ЭК слизистых оболочек, обозначаются как внутриэпителиальные. Т-клетки также находятся в lamina propria слизистых оболочек и тимус-зависимых зонах пейеровых

бляшек. Т-клетки в основном представлены Т-хелперами. Соотношение Т-хелперов и Т-цитотоксических ЛФ барьерных тканей определяется как 4:1 - 6:1. Т-ЛФ СОПР подвижны [6].

Внутриэпителиальные лейкоциты (ВЭЛ) - гетерогенная популяция ИКК, локализованных в эпителии ротовой полости, пищеварительном, урогенитальном трактах и дыхательной системе. ВЭЛ представлены малыми, средними незернистыми, большими зернистыми (цитотоксическими) лимфоцитами, внутриэпителиальными тканевыми базофилами (ТБ), которые содержат цитоплазматический IgE, сывороточную протеазу и секреторные медиаторы. В норме ТБ немного, но число их резко возрастает при некоторых заболеваниях, например паразитарных. Встречаются разновидности натуральных киллеров (НК) и около 3% - НГ [7].

В ЭП СОР содержатся 3 вида отростчатых клеток, к которым относятся меланоциты, клетки Лангерганса и клетки Меркеля. Синтез меланина меланоцитами зависит от меланоцитстимулирующего гормона (МСГ), адренокортикотропного гормона, в меньшей степени - от тироксина, андрогенов и эстрогенов. Клетки Лангерганса (внутриэпителиальные МФ, дендритные АПК) развиваются из предшественников, которые в свою очередь развиваются из стволовых клеток. Они захватывают АГ, проникающие в ЭП СОПР, осуществляют их переработку и доставляют в лимфатические узлы. Они могут представлять АГ лимфоцитам в пределах самого ЭП. Их число выше у женщин, оно снижается с возрастом и увеличивается в процессе развития воспаления и при курении.

Клетки Меркеля имеют нейтральное происхождение, связаны с афферентными нервными волокнами и осуществляют рецепторную осязательную функцию.

Они могут быть отнесены к элементам диффузной эндокринной системы, так как выделяют вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), пептид гистидинизолейцин (ПГИ), пептид, связанный с кальцитониновым геном (ПСКГ), и вещество - субстанцию Р [8].

Все виды клеток тесно взаимодействуют через растворимые факторы. ЭК вырабатывают ИЛ-1, ФНО-а, влияющие на клетки Лангерганса. ИЛ-1 активирует Т-ЛФ. Т-ЛФ продуци-

руют ИЛ-2, необходимый для пролиферации Т-ЛФ, отвечающих на АГ. ИЛ-1 увеличивает число рецепторов к МСГ на меланоцитах, что влияет на пигментацию. Цитокины ЭК воздействуют на рост и функциональную активность фибробластов соединительной ткани [9].

Собственная пластинка СОР включает фибробласты, фиброциты, гистиоциты, тучные и плазматические клетки, лейкоциты. Фибробласты - крупные подвижные отростчатые клетки, синтезирующие компоненты межклеточного вещества, а также участвующие в его внутри- и внеклеточных разрушениях.

Гистиоциты превращаются в МФ при развитии воспалительного процесса. МФ - высокоподвижные клетки (веретеновидные или отростчатые), поглощают и переваривают поврежденные, погибшие клетки, компоненты межклеточного вещества, экзогенные клетки, микроорганизмы, участвуют в индукции иммунного ответа (ИО) как АПК, регулируют работу клеток других фибробластов.

Таким образом, в эпителиальном пласте, собственно слизистой оболочке полости рта, подслизистом слое находятся клеточные элементы, гуморальные факторы, которые способны вполне автономно реагировать (распознавать, перерабатывать, элиминировать через специфические и неспецифические механизмы) на разнообразные антигены, механические, химические и другие воздействия. При этом развивается специфический ИО и воспаление, призванные ограждать макроорганизм от агрессии [10, 11, 12].

Уже при частичной утрате зубов происходит снижение числа фибробластов, ТК и МФ, уровня sIgA [13]. Рост числа нейтрофилов, по мнению Ирсалиева Х.И. (1991), связан с увеличением количества и изменением качественного состава микрофлоры полости рта. У пациентов с полным отсутствием зубов без воспалительных явлений в полости рта содержание Н1 и их функциональная активность (НСТ) находятся в пределах нормы.

Комплексное влияние протезов на ткани протезного ложа и организм в целом складывается из механического, химико-токсического, гальванического, аллергического воздействия, коррелирующего с иммунологическим состоянием организма. Напряженность реакции возрастает при кооперации нескольких факторов [13].

Съемные и несъемные ортопедические конструкции оказывают влияние на состояние местных факторов защиты. Протезирование частичными пластиночными съемными протезами приводит к уменьшению числа ИКК с постепенным возрастанием их количества к концу первого года пользования конструкциями. Замещение дефектов зубных рядов мостовидными протезами сопровождается возрастанием числа ИКК уже через 15 дней после наложения конструкций [13]. Введение съемной или несъемной ортопедической конструкции в полость рта на ранних сроках пользования приводит к увеличению концентрации slgA , что является компенсаторно-приспособительной реакцией в ответ на ослабление барьерно-защитных возможностей слизистой оболочки [14]. Усиливаются функции общего иммунного, а также секреторного, внутриротового уровня защиты в ответ на ослабление защитной функции СОР. Длительное пользование зубными протезами отрицательно влияет на гомеостаз полости рта, сопровождается снижением защитных свойств слизистой оболочки (уменьшением концентрации slgA и лизоцима) и увеличением количества условно-патогенных микроорганизмов [15].

Различные конструкции зубных протезов неравнозначно влияют на концентрацию лизоцима в смешанной слюне. В ранние сроки (до трех дней) адаптации к различным конструкциям зубных протезов происходит снижение концентрации лизоцима в смешанной слюне. Через 3-4 недели у лиц с мостовидными конструкциями в полости рта титр лизоцима оказывается значительно выше исходных значений, с полными съемными протезами – на уровне исходного, с частичными съемными протезами – ниже исходного. Отмечено, что снижение содержания лизоцима у лиц с ортопедическими конструкциями способствует размножению микроорганизмов в полости рта. Изменение микробного состава ротовой полости, титра лизоцима свидетельствует о постепенном снижении иммунобиологической реактивности среды полости рта у людей пожилого и старческого возраста [15].

Частичные и полные съемные протезы оказывают механическое воздействие на ткани протезного ложа, что нередко приводит к появлению повреждений слизистой оболочки и развитию воспаления. Оно сопровождается

в очагах повреждения выделением из клетки-мишени медиатора аллергии – гистамина. Концентрация гистамина в фоновой слюне может служить критерием повреждения слизистой оболочки [16]. Повышенное выделение этого медиатора может сопровождаться клинической симптоматикой, похожей на аллергическую реакцию. С другой стороны, воспаление СОР может быть первым симптомом протезного стоматита (ПС).

В основе возникновения и развития ПС лежит нарушение местной и общей резистентности организма. Наиболее важную роль в этом процессе играет ослабление местного иммунитета и нарушение защитных свойств ротовой жидкости. Недостаточность общего иммунитета является предрасполагающим фактором для ослабления местного иммунитета полости рта и появления воспалительного процесса после протезирования.

В схему обследования больных с ПС, для уточнения сущности заболевания [17] считается рациональным включать исследование параметров слюны, микрофлоры, лизоцима, нейтрофилов, IgA . Эти критерии объективно отражают тяжесть течения заболевания [18]. Для выявления сенсibilизации организма пациента к мономеру авторами предложено определять уровень slgA , лизоцима в слюне и R-белков в сыворотке крови [19]. Повышение содержания R-белков отражает степень дезорганизации взаимодействия клеток иммунной системы, так как эти белки являются продуктами катаболизма и влияют на клеточную адгезию. Подтверждением сенсibilизации организма являются клеточные иммунологические реакции (РТМЛ и РСАЛ).

У пациентов с химико-токсическим, кандидозным и аллергическим ПС снижено количество выделяемой слюны и ее рН. Высокая обсемененность грибами *S. albicans*, бактериями свидетельствует о снижении защитных свойств СОР. Увеличение уровня малонового диальдегида в слюне предположительно связано с разрушением липидов мембранных структур полости рта под влиянием материалов зубных протезов. Для пациентов с явлениями непереносимости акриловых зубных протезов характерно снижение индекса миграции лейкоцитов и скорости секреции слюны [20].

Данные, касающиеся содержания лизоцима и slgA в слюне пациентов с НСМ, весь-

ма противоречивы. С одной стороны, установлено повышение уровня лизоцима и sIgA, что рассматривается как местная защитная реакция. С другой стороны, у лиц с НСМ понижается содержание лизоцима в сыворотке и слюне, sIgA в слюне, что говорит об угнетении резистентности организма [20].

У пациентов с клинической картиной непереносимости сплавов металлов местное гуморальное звено иммунитета активно реагирует на антигенное раздражение, о чем свидетельствуют высокие значения sIgA, IgA и IgG в слюне [21].

У пациентов с непереносимостью акриловых зубных протезов и ПС понижается уровень IgA, IgM, IgG в сыворотке крови. Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у пациентов с непереносимостью акриловых зубных протезов и ПС повышается. Отмечается тенденция к снижению комплемента в результате суммарного гемолиза. Таким образом, для лиц с непереносимостью акриловых зубных протезов характерно угнетение активности Т-системы иммунитета, снижение содержания иммуноглобулинов и sIgA [22].

В крови пациентов с непереносимостью материалов несъемных металлических паяных зубных протезов усиливаются реакции гликолиза, катаболизма пуриновых мононуклеотидов, липопероксидации мембранных структур с последующим развитием торможения функции антиоксидантной системы и структурными изменениями в тканях пародонта. Структурные изменения в тканях пародонта характеризуются повышением проницаемости эпителиального барьера, развитием иммунной реакции (дегрануляции ТК и лимфоплазматических ассоциаций), что расценивается как морфологический субстрат аллергии к металлам [23].

При ПС заметно снижается НСТ, что связано с воздействием факторов патогенности *S. albicans*, мономера или наличием другой патологии. Отмечается тенденция к снижению фагоцитарного числа (ФЧ) и фагоцитарного индекса (ФИ). Число лимфоцитов при аллергическом и кандидозном ПС возрастает, при химикотоксическом ПС – находится в пределах нормы. Количество Т-лимфоцитов снижается при аллергическом и химико-токсическом ПС, достоверно повышается при кандидозном ПС. Количество В-лимфоцитов

возрастает при кандидозном ПС. При других формах протезного стоматита этот параметр не отличается от нормы. Уровень иммуноглобулинов сыворотки крови возрастает при всех формах ПС. Однако все эти показатели зависят от общего состояния организма и наличия соматической патологии.

Контактный аллергический стоматит (КАС), как правило, представляет собой реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) [24]. Возможен I тип аллергической реакции - гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ). В развитии ГЗТ участвуют АПК (клетки Лангерганса, эпителиоциты, презентирующие гаптены Т-х, сами Т-клетки, дифференцирующиеся в Тх1, и обычные функциональные партнеры последних – МФ [25]. Морфологическая основа КАС – пролиферативная реакция Тх1-клеток. В данном случае Т-клетки являются не только регуляторами, но и основными исполнителями реакции. Это активированные клетки, которые по спектру секретируемых цитокинов являются Тх1 клетками [26-29]. Ключевую роль во взаимодействии Т-ЛФ с эпителиоцитами, по-видимому, играет ИЛ-17 (продукт Т-ЛФ, вырабатываемый локально).

У пациентов с ПС и лиц, пользующихся протезами без признаков непереносимости, происходит статистически достоверное увеличение содержания в сыворотке крови ИЛ-6 и ФНО-а. Концентрация sTNFR значительно ниже у лиц с протезными конструкциями в полости рта [30]. Следует заметить, что уровень цитокинов в сыворотке не может свидетельствовать о локальном воспалении и местном иммунном процессе.

Таким образом, при любом воздействии, в патологическом процессе можно выявить элементы или признаки реализации механизмов защиты. Эти изменения не всегда имеют характер специфической реакции. Выраженность, характер, динамика изменений местных механизмов защиты, несомненно, зависят от общего состояния организма, спектра заболеваний, возраста [6,16]. Особенно значимыми в этом отношении являются заболевания желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы, возрастные изменения, сосудистые заболевания.

Анализ литературных данных свидетельствует о значимости состояния общей и

местной иммунореактивности в патогенезе непереносимости стоматологических материалов, что является основанием для включения иммуностропных средств и методов в схему лечения этой патологии. Терапия, направленная на нормализацию иммунных функций, рациональна до протезирования, что, с нашей точки зрения, непременно уменьшит риск возникновения и выраженность различного рода протезных стоматитов.

Литература

1. Алимов, С. И. Влияние зубных протезов на состояние тканей протезного ложа и среду полости рта : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / С. И. Алимов. - Ташкент, 1979. - 19 с.
2. Беляева, Л. Г. Возможные изменения реактивности организма при применении разнородных сплавов в несъемных зубных протезах : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Л. Г. Беляева. - М., 1988. - 136 с.
3. Гожая, Л. Д. Заболевания слизистой оболочки полости рта, обусловленные материалами зубных протезов (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.21 / Л. Д. Гожая. - Москва, 2001. - 53 с.
4. Гожая, Л. Д. Аллергические и токсико-химические стоматиты, обусловленные материалами зубных протезов : метод. пособие для врачей-стоматологов / Л. Д. Гожая. - Москва, 2000. - 31 с.
5. Дойников, А. И. Клинико-иммунологические параллели непереносимости разнородных сплавов металлов зубных протезов / А. И. Дойников, Л. Г. Беляева, И. Д. Костишин // Стоматология. - 1990. - № 1. - С. 55-57.
6. Джалилов, Х. Р. Влияние сопутствующих заболеваний на течение непереносимости акриловых пластмасс / Х. Р. Джалилов // Теория и практика стоматологии : сб. науч. тр. / Ташк. гос. мед. ин-т. - Ташкент, 1991. - С. 51-54.
7. Жолудев, С. Е. Клиника, диагностика, лечение и профилактика явлений непереносимости акриловых зубных протезов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.21 / С. Е. Жолудев. - Екатеринбург, 1998. - 37 с.
8. Жолудев, С. Е. Роль протезного налета в возникновении явлений воспаления слизистой оболочки протезного ложа и непереносимости акриловых протезов / С. Е. Жолудев, С. И. Козицина // Вопросы организации и экономики в стоматологии : материалы конф. - Екатеринбург, 1994. - С. 146-148.
9. Ирсадиев, Х. И. Особенности барьерно-защитной функции полости рта до и в процессе пользования зубными протезами : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Х. И. Ирсадиев. - Ташкент, 1991. - 31 с.
10. Михайлов, В. В. Оценка качества изготовления съемных пластиночных протезов по содержанию гистамина в смешанной слюне / В. В. Михайлов, А. И. Дойников, А. И. Лазебник // Стоматология. - 1990. - № 4. - С. 53-54.
11. Мойсейчик, П. Н. Диагностика, прогнозирование и профилактика аллергий при зубном протезировании : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / П. Н. Мойсейчик. - Минск, 2000. - 17 с.
12. Орехова, Л. Ю. Иммунологические механизмы в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.21 / Л. Ю. Орехова. - СПб., 1997. - 34 с.
13. Пыркков, С. Т. Диагностическая ценность эпикутанных проб при непереносимости зубных протезов из нержавеющей стали / С. Т. Пыркков, В. Г. Погодин, Ю. С. Подкин // Стоматология. - 1990. - № 4. - С. 49-51.
14. Старченко, Т. П. Влияние зубных протезов с нитрид-титановым покрытием на морфо-функциональное состояние полости рта и верхнего отрезка желудочно-кишечного тракта : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Т. П. Старченко. - Краснодар, 1996. - 17 с.
15. Темирбаев, М. М. Этиология, патогенез, клиника протезных стоматитов, пути профилактики и лечение : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / М. М. Темирбаев. - М., 1990. - 17 с.
16. Цимбалистов, А. В. Реабилитация больных с вторично сниженным прикусом : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.21 / А. В. Цимбалистов. - СПб., 1996. - 234 с.
17. Шабашова, Н. В. Лекции по клинической иммунологии / Н. В. Шабашова. - СПб. : Фолиант, 2002. - 122 с.
18. Characterization of dendritic cells from human oral mucosa: a new Langerhans' cell type with high constitutive FcεpsilonRI expression / J. P. Allam [et al.] // J. Allergy. Clin. Immunol. - 2003 Jul. - Vol. 112, N 1. - P. 141-148.
19. Axell, T. Hypersensitivity of the oral mucosa: clinics and pathology / T. Axell // Acta. Odontol. Scand. - 2001 Oct. - Vol. 59, N 5. - P. 315-319.
20. Fisher, A. A. Reactions of the mucous membrane to contactants / A. A. Fisher // Clinics in Dermatology. - 1987 Apr-Jun. - Vol. 5, N 2. - P. 123-136.
21. Role of contact sensitizers in the burning mouth syndrome / L. Guerra [et al.] // Am. J. Contact Dermatitis. - 1993 Sep. - Vol. 4, N 3. - P. 154-157.
22. Jainkittivong, A. Allergic stomatitis / A. Jainkittivong, R. P. Langlais // Semin. Dermatol. -

- 1994 Jun. - Vol. 13, N 2. - P. 91-101.
23. Koch, P. Contact stomatitis due to palladium and platinum in dental alloys / P. Koch, H. P. Baum // Contact Dermatitis. -1996 Apr. - Vol. 34, N 4. - P. 253-257.
24. Laeijendecker, R. Oral manifestations of gold allergy / R. Laeijendecker, T. van Joost // J. Am. Acad. Dermatol. - 1994 Feb. - Vol. 30, N 2 (Pt. 1). - P. 205-209.
25. Pastore, S. Epidermal cytokine and neuronal peptide modulation of contact hypersensitivity reactions / S. Pastore, A. Cavani, G. Girolomoni // Immunopharmacology. - 1996 Mar. - Vol. 31, N 2/3. - P. 117-130.
26. Interleukin 6, tumor necrosis factor alpha and their soluble receptors in the blood serum of patients with denture stomatitis and fungal infection / J. K. Pietruski [et al.] // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). - 2000. - Vol. 48, N 2. - P. 101 -105.
27. Strobe, S. Oral tolerance, systemic immunoregulation, and autoimmunity / S. Strobe // Ann. N. Y. Acad. Sci. - 2002 Apr. - Vol. 958. - P. 47-58.
28. Innate immune responses in oral mucosa / S. Sugawara [et al.] // J. Endotoxin. Res. - 2002. - Vol. 8, N 6. - P. 465-468.
29. Tosti, A. Contact and irritant stomatitis / A. Tosti, B. M. Piraccini, A. M. Peluso // Semin. Cutan. Med. Surg. - 1997 Dec. - Vol. 16, N 4. - P. 314-319.

Поступила 30.06.2014 г.

Принята в печать 07.10.2014 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, 210029, г. Витебск, ул. Правды, д. 66, кв. 112. Тел.моб.: +375 (29) 711-97-36, e-mail: ikarpuk@mail.ru – Карпук Иван Юрьевич.

2-ЭТИЛТИОБЕНЗИМИДАЗОЛА ГИДРОБРОМИД АКТИВИРУЕТ BK_{Ca}-КАНАЛЫ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК АОРТЫ КРЫС

ЛАЗУКО С.С.

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

Резюме.

Целью исследования было продемонстрировать вазодилаторный эффект 2-этилтиобензимидазола гидробромида, реализующийся через активацию кальцием активируемых калиевых каналов большой проводимости (BK_{Ca}-каналов) гладкомышечных клеток аорты крыс.

Исследование проводилось на белых нелинейных крысах-самках. Кольца аорты шириной 3 мм иссекали из средней трети грудной аорты и помещали в термостатируемые ванночки, наполненные раствором Кребса-Хензелейта, аэрированном карбогеном (95% O₂ и 5% CO₂), температура перфузата 37°C. Эксперимент проводили на приборе Schuler Organ bath Type 809 (Hugo Sachs Elektronik, ФРГ). Кольца аорты сокращались в изометрическом режиме (датчик силы F30 Type372 (Hugo Sachs Elektronik, ФРГ).

Дилатацию вызывали возрастающими концентрациями 2-этилтиобензимидазола гидробромида (от 10⁻¹⁵ до 10⁻³ М) или возрастающими концентрациями NS-1619 (от 10⁻¹⁰ до 10⁻³ М), после предсокращения кольца аорты фенилэфрином (10⁻⁶ М). Блокаду кальцием активируемых калиевых каналов гладкомышечных клеток аорты осуществляли тетраэтиламмонием (ТЭА, 1 мМ).

В экспериментах на изолированных сегментах аорты крыс было продемонстрировано, что 2-этилтиобензимидазола гидробромид оказывает вазодилаторный эффект через активацию кальцием активируемых калиевых каналов гладкомышечных клеток артериальных сосудов, в равной степени, что и активатор BK_{Ca}-каналов NS-1619.

Результаты, полученные в данной работе, могут быть положены в основу предложений по применению 2-этилтиобензимидазола гидробромида как вазоактивного вещества, а также для формирования предложений по разработке новых лекарственных препаратов со структурой, подобной бемитилу, способных оказывать влияние на функциональное состояние эндотелия и калиевых каналов артериальных сосудов.

Ключевые слова: 2-этилтиобензимидазола гидробромид, BK_{Ca}-каналы, тонус сосудов.

Abstract.

The aim of this study was to show vasodilative effect of 2-ethylthiobenzimidazol hydrobromide, which is realized through the activation of calcium-activated potassium channels of high conductivity (BK_{Ca}-channels) of smooth muscle cells of rats' aorta.

The study was conducted on white non-linear female rats. Aortic rings with the width of 3 mm were excised from the middle third of the thoracic aorta and were placed in the thermostatic baths filled with Krebs-Henseleit solution, aerated with carbogen (95% O₂ and 5% CO₂) at the temperature of 37°C. The experiment was performed on the Schuler Organ bath Type 809 (Hugo Sachs Elektronik, Germany). The aortic rings were contracted in an isometric mode (force sensor F30 Type372 (Hugo Sachs Elektronik, Germany)).

Dilatation was caused by increasing concentrations of 2-ethylthiobenzimidazol hydrobromide (from 10⁻¹⁵ to 10⁻³ M) or increasing concentrations of NS-1619 (from 10⁻¹⁰ to 10⁻³ M). Calcium-activated potassium channels of smooth muscle aortal cells were blocked by tetraethylammonium (TEA, 1 mM).

The fact that 2-ethylthiobenzimidazol hydrobromide affects the value of vasodilatation response of vessels through the activation of calcium-activated potassium channels of smooth muscle cells of arterial vessels to the same extent as an activator of BK_{Ca}-channels NS-1619 was demonstrated in experiments on isolated aortal segments of rats.

The results, obtained in this study may be taken as the basis for proposals concerning the use of 2-ethylthiobenzimidazol hydrobromide as a vasoactive substance and also for those concerning the development of new drugs with the structure similar to bemytil, which are able to exert influence on the functional state of the endothelium and potassium channels of arterial vessels.

Key words: 2-ethylthiobenzimidazol hydrobromide, BK_{Ca}-channels, vascular tone.

Разработка антигипоксантов, а также данные о антигипоксических свойствах дибазола [1] послужили основой для поиска активных соединений в ряду бензимидазола и созданию веществ с той же функциональной группой, что и в аминотиолах, но в составе имидазольного ядра 2-тиомеркаптобензимидазола. Так, были синтезированы бемитил (этилтиоимидазол), алмид (аллилтиобензимидазол) и этомерзол (этилтиобензимидазола гидрохлорид). Эти препараты оказывают сходные с аминотиолами по характеру и выраженности эффекты при гипоксии [2]. На первых этапах экспериментального изучения бемитила внимание уделялось его способности сохранять физическую выносливость в осложненных ситуациях, благодаря его способности снижать потребление митохондриями кислорода, а также существенно ускорять восстановление дееспособности после предельных нагрузок, в стрессовых ситуациях, после отравления ФОС и т.д. [3, 4]. Благодаря механизмам действия, состоящих в быстроразвивающейся активации синтеза РНК, структурных и ферментативных белков в различных органах и тканях, стабилизации мембран и подавлению процессов свободнорадикального окисления, бемитил и его аналоги объединили в особый класс актопротекторов. Однако дальнейшие исследования актопротектора бемитила показали, что он характеризуется более широким спектром фармакологической активности.

Бемитил способен воздействовать на κ -опиодные рецепторы и тем самым влиять на натриевые, кальциевые, калиевые ионные токи нейрональной мембраны за счет их непосредственного взаимодействия с канальными структурами [5]. Кроме того, уменьшает площадь ишемического повреждения сердца, стимулирует репаративные процессы в миокарде [6]. В основе последнего эффекта лежит его способность действовать подобно фармакологическому прекодиционированию, активируя K_{ATP} -калиевые каналы [7]. Бемитил стимулирует цитохром P-450 [8] – фермент, стимуляция которого в эндотелиоцитах приводит к образованию эпоксиэйкозотриеновой кислоты (EET), активирующей VCa -каналы гладкомышечных клеток. Бемитил имеет общие черты строения с NS1619 (также производное бензимидазола), являющийся золотым

эталонном активаторов VCa -каналов гладкомышечных клеток.

Кроме того, бемитил также как и дибазол относится к производным бензимидазола. Ранее нами было показано, что дибазол обладает способностью усиливать эндотелий-зависимое расслабление и стимулировать калиевые каналы [9]. Все эти факты дают нам возможность предположить, что бемитил, как производное бензимидазола, может обладать способностью оказывать воздействие на эндотелийзависимую дилатацию и различные семейства калиевых каналов гладкомышечных клеток, и тем самым влиять на тонус артериальных сосудов.

В данной работе в качестве производного бензимидазола использовалась субстанция, зарегистрированная Министерством здравоохранения республики Беларусь 2-этилтиобензимидазола гидробромид (регистрационное удостоверение №10/07/1767 выдано институту физико-органической химии НАН Беларуси, Республика Беларусь).

В связи с этим, целью исследования было продемонстрировать вазодилаторный эффект 2-этилтиобензимидазола гидробромида, реализующийся через активацию кальцием активируемых калиевых каналов большой проводимости гладкомышечных клеток аорты крыс.

Методы

Исследование проведено на 49 белых нелинейных крысах-самках массой 180-220 г. Экспериментальные животные содержались в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе. Для устранения влияния сезонной и циркадной зависимости на исследуемые показатели эксперименты проводились в весенне-летний период в первой половине дня. Эксперименты проводились в соответствии с требованиями Женевской конвенции «International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals» (Geneva, 1990).

Кольца аорты шириной 3 мм иссекали из средней трети грудной аорты и помещали их в термостатируемые ванночки, наполненные раствором Кребса-Хензелейта следующего состава (мм/л): NaCl – 118; KCl – 4,8; $MgSO_4$ 1,18; KH_2PO_4 -1,2; $CaCl_2$ – 2,5; $NaHCO_3$ – 25,0; глюкоза - 11; pH – 7,4; аэрированном карбогенном (95% O_2 и 5% CO_2), температура перфузата

37°C. В течение периода стабилизации, который составлял 2 часа, каждые 15 минут обновляли раствор, омывающий препарат аорты. Эксперимент проводили на приборе Schuler Organ bath Type 809 (Hugo Sachs Elektronik, ФРГ). Кольца аорты сокращались в изометрическом режиме (датчик силы F30 Type372 (Hugo Sachs Elektronik, ФРГ)).

Вазодилатацию оценивали классическим способом (предсокращали гладкомышечные клетки кольца аорты фенилэфрином, 10^{-6} М) с последующим кумулятивным добавлением в перфузионный раствор одно из исследуемых веществ либо 2-этилтиобензидазола гидробромид от 10^{-15} до 10^{-3} М, либо NS-1619 от 10^{-10} до 10^{-3} М.

Для выяснения роли VK_{Ca} -каналов в вазодилатации использовали блокатор тетраэтиламмоний (ТЭА). Была выбрана его концентрация 1 мМ, как избирательно блокирующая VK_{Ca} -каналы [10].

Обработка полученных результатов проводилась с применением пакета статистических программ Microsoft Excel 2000, STATISTICA 6.0, а также программного обеспечения GraphPad Prism (San Diego, California, USA).

Результаты

Влияние 2-этилтиобензидазола гидробромид на выраженность дилатации сегмента аорты. Исходное напряжение сегмента аорты в группах животных с интактным и удаленным эндотелием в присутствии и отсутствии блокатора VK_{Ca} -каналов ТЭА составляло в среднем 1790 ± 48 мН и 1802 ± 52 мН соответственно. Сократительный ответ сегмента аорты на фенилэфрин не отличался между исследуемыми группами и составлял в среднем $3460 \pm 115,1$ мН. Таким образом, исходные условия для действия 2-этилтиобензидазола гидробромид были одинаковые.

Добавление в ванночку для перфузии 2-этилтиобензидазола гидробромид в возрастающей концентрации приводило к дозозависимому расслаблению гладкой мышцы сегмента аорты крысы с интактным эндотелием. Дилатация начиналась при концентрации 2-этилтиобензидазола гидробромид 10^{-9} М, при этом максимальная дилатация достигалась при концентрации исследуемого препарата 10^{-3} М и составляла 38% от прироста напряжения сегмента аорты, вызванного фенилэфрином. На фоне удаленного эндотелия

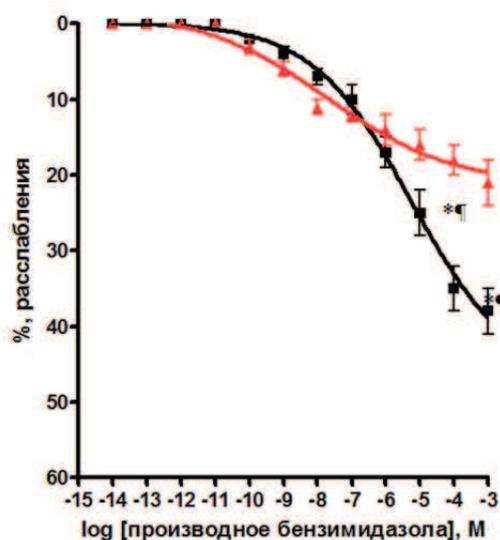


Рисунок 1 - Влияние возрастающих концентраций 2-этилтиобензидазола гидробромид на величину дилататорного ответа изолированного кольца аорты, выраженное в процентах, на фоне интактного и удаленного эндотелия.

Примечание: по оси абсцисс – log концентрации 2-этилтиобензидазола гидробромид (М); по оси ординат – процент расслабления, развившегося в ответ на введение в перфузионный раствор 2-этилтиобензидазола гидробромид. Цифровые данные представлены как $M \pm m$.

* - $p < 0,05$ по сравнению с контролем в условиях интактного эндотелия.

■ – группа животных с интактным эндотелием, ▲ – группа животных с удаленным эндотелием.

вазодилатация изолированного сегмента аорты начиналась при концентрации ацетилхолина 10^{-8} М, достигала максимума при концентрации 10^{-3} М и составляла 22% от прироста напряжения сегмента, вызванного фенилэфрином (рис. 1).

Добавление в перфузионный раствор блокатора $ВК_{Ca}$ -каналов тетраэтиламмония аннулировало вазорелаксирующий эффект 2-этилтиобензимидазола гидробромида как в условиях интактного, так и удаленного эндотелия (рис. 2).

Таким образом, можно заключить, что вызванная 2-этилтиобензимидазолом гидробромидом вазодилатация изолированного сегмента аорты формируется за счет активации $ВК_{Ca}$ -каналов гладкомышечных клеток сосуда.

Влияние NS-1619 на выраженность дилатации сегмента аорты. Исходное напряжение сегмента аорты в группе животных с интактным эндотелием составляло в среднем 1860 ± 44 мН. В группе животных с интактным эндотелием прирост напряжения после введения в перфузионный раствор фенилэфрина составлял 3124 ± 38 мН. Под влиянием кумулятивного введения в ванночку активатора

$ВК_{Ca}$ -каналов NS-1619 (10^{-8} – 10^{-3} М) релаксация сегмента аорты не наблюдалась. Так, при концентрации активатора в ванночке 10^{-3} М расслабление составляло всего лишь 8% от величины прироста, вызываемого введением фенилэфрина (рис. 3).

Исходя из полученных данных, можно предположить, что действие активатора $ВК_{Ca}$ -каналов NS-1619 экранируется метаболитами эндотелиального происхождения, предположительно монооксидом азота (NO). Поэтому на следующем этапе эндотелий аккуратно удаляли хлопковой нитью путем однократного прокручивания его по внутренней стенке подготовленного сегмента аорты. Исходное напряжение сегмента аорты с удаленным эндотелием контрольной группы животных и прирост в ответ на введение фенилэфрина были выражены в той же степени, что и в группе животных с интактным эндотелием.

Возрастающие концентрации NS-1619 в сегментах аорты с удаленным эндотелием приводили к дозозависимому расслаблению. При концентрации NS-1619 в перфузионном растворе 10^{-3} М расслабление составляло 45%, что не отличалось от вазодилататорного эффекта 2-этилтиобензимидазола гидробромида (рис. 3).

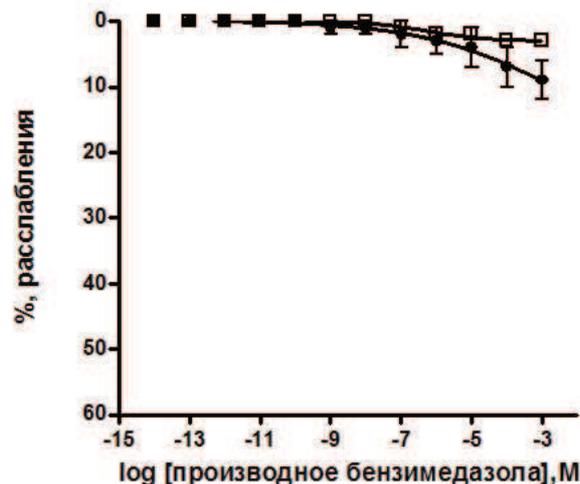


Рисунок 2 - Влияние возрастающих концентраций 2-этилтиобензимидазола гидробромида на величину дилататорного ответа изолированного кольца аорты, выраженное в процентах, на фоне интактного и удаленного эндотелия, в условиях блокады $ВК_{Ca}$ -каналов тетраэтиламмонием.

Примечание: по оси абсцисс – log концентрации 2-этилтиобензимидазола гидробромида (М); по оси ординат – процент расслабления, развившегося в ответ на введение в перфузионный раствор 2-этилтиобензимидазола гидробромида. Цифровые данные представлены как $M \pm m$.

- – группа животных с удаленным эндотелием на фоне блокады $ВК_{Ca}$ -каналов тетраэтиламмонием;
- – группа животных с интактным эндотелием на фоне блокады $ВК_{Ca}$ -каналов тетраэтиламмонием.

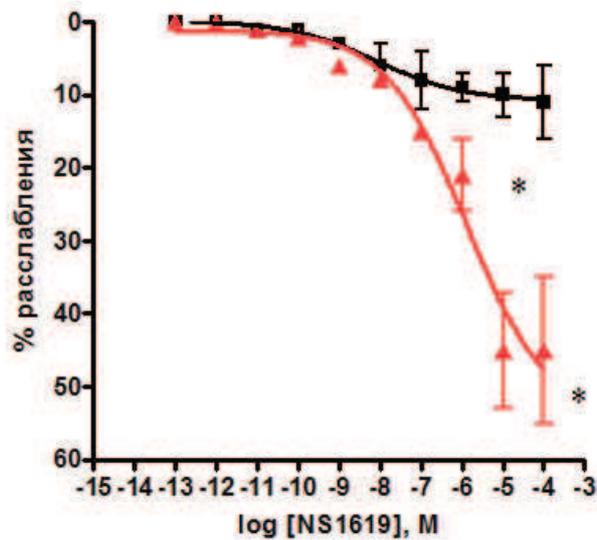


Рисунок 3 - Влияние возрастающих концентраций NS1619 на величину дилататорного ответа изолированного кольца аорты, выраженное в процентах, на фоне интактного и удаленного эндотелия. Примечание: по оси абсцисс – log концентрации NS1619 (M); по оси ординат – процент расслабления, развившегося в ответ на введение в перфузионный раствор NS1619. Цифровые данные представлены как $M \pm m$. * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем в условиях интактного эндотелия; ■ – группа животных с интактным эндотелием; ▲ – группа животных с удаленным эндотелием.

Обсуждение

Известны некоторые механизмы активации VK_{Ca} -каналов NS-1619. Во-первых, NS-1619 может непосредственно действовать на VK_{Ca} -калиевый канал, через рецепторы G-белка или за счет фосфорилирования субъединиц канала [11]. Во-вторых, активация канала NS-1619 является частично следствием ограниченного увеличения внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , что влечет за собой активацию VK_{Ca} -каналов, увеличение выхода ионов калия и, как следствие, гиперполяризацию мембраны гладкомышечных клеток [11]. От того, что вызванное NS-1619 увеличение внутриклеточной концентрации ионов кальция активирует VK_{Ca} -каналы, но не вызывает сокращения клетки, может быть тот факт, что NS-1619 очень хорошо растворим в липидах и поэтому может избирательно распределяться в плазмолемме и субплазмолеммальных участках мембран, в том числе и кавеолах мембран. Этот пул Ca^{2+} представляет собой так называемый «несократительный компармент», так как депонированный в мембране Ca^{2+} не участвует в генерации сокращения, а выполняет другие внутриклеточные функции. Кроме того, NS-1619 также ингибирует потен-

циал-зависимые Ca^{2+} -каналы, потенциал-зависимые K^+ -каналы, K_{ATP} -калиевые каналы. Подобные свойства активаторов VK_{Ca} -каналов позволяют предполагать возможность применения селективных активаторов VK_{Ca} -каналов для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Впервые в работе показано, что 2-этилтиобензидазола гидробромид оказывает вазодилататорный эффект через активацию VK_{Ca} -каналов гладкомышечных клеток. Обращает на себя внимание и тот факт, что действие 2-этилтиобензидазола гидробромид на калиевые каналы реализуется в присутствии эндотелия сосудов и частично в денудированных сосудах. Напротив, NS1619 реализует свой эффект только в отсутствие эндотелия. Этот факт наводит на мысль о том, что действие исследуемого вещества реализуется через иные механизмы, отличные от механизма действия NS1619, и требует дальнейшего изучения. Выявленное действие 2-этилтиобензидазола гидробромид на калиевые каналы гладкомышечных клеток артериальных сосудов позволит применять его не только как препарат для коррекции гомеостаза организма в условиях воздействия экстремальных факторов различного генеза, но и как средство, вызывающее

дилатацию артериальных сосудов через активацию $ВК_{Ca}$ -каналов, в частности, для профилактики и лечения артериальной гипертензии. Лекарственные препараты, изготовленные на основе отечественного 2-этилтиобензидазола гидробромида, могут быть значительно дешевле зарубежных аналогов.

Исследование выполнено при поддержке ГПНИ Беларуси, по заданию 1.2.49.

Литература

1. Марышева, В. В. Антигипоксанты аминотиолового ряда / В. В. Марышева // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 17-27.
2. Зарубина, И. В. Фармакологическая защита мозга, сердца и печени от острой гипоксии / И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов // *Медицинский академический журнал.* – 2003. – Т. 3, № 2. – С. 49-57.
3. Виноградов, В. М. Фармакологическая защита головного мозга от гипоксии / В. М. Виноградов, Б. И. Криворучко // *Психофармакологическая и биологическая наркологию.* – 2001. – Т. 1, № 1. – С. 27-37.
4. Фармакокинетика некоторых производных бензимидазола / А. А. Спасов [и др.] // *Вопросы медицинской химии.* – 2002. – № 3. – С. 233-258.
5. Изучение механизмов мембранотропного действия соединения РУ-1203 на ионные каналы нейронов прудовика / О. Ю. Гречко [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2012. – Т. 153, № 3. – С. 276-280.
6. Изучение антиишемического действия «Афобазола» в условиях экспериментального инфаркта миокарда / С. А. Крыжановский [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2010. – Т. 150, № 9. – С. 284-287.
7. Inducible nitric oxide synthase in the myocardium / I. Buchwalow [et al.] // *Mol. Cell Biochem.* – 2001 Jan. – Vol. 217, N 1/2. – P. 73-82.
8. Сорокина, Е. А. Влияние бемитила на цитохром р-450-зависимые монооксигеназы в печени крыс и лимфоцитах человека / Е. А. Сорокина, С. В. Сибиряк, С. А. Сергеева // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2002. – № 3. – С. 31-34.
9. Дибазол как эндотелийзависимое вазодилатирующее средство / А. П. Солодков [и др.] // *Рецепт.* – 2008. – № 3. – С. 80-84.
10. Block of calcium-activated potassium channels in mammalian arterial myocytes by tetraethylammonium ions / P. D. Langton [et al.] // *J. Physiol.* – 1991 Mar. – Vol. 260, N 3. – P. 927-934.
11. $ВК$ channel activation by NS-1619 is partially mediated by intracellular Ca^{2+} release in smooth muscle cells of porcine coronary artery / H. Yamamura [et al.] // *British Journal of Pharmacology.* – 2001 Feb. – Vol. 132, N 4. – P. 828-834.

Поступила 03.09.2014 г.

Принята в печать 07.10.2014 г.

Сведения об авторах:

Лазуко С.С. – к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии 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 нормальной физиологии. E-mail: lazuko71@mail.ru – Лазуко Светлана Степановна.

АБЗИМНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ КЛАССА А

ГЕНЕРАЛОВ И.И., КОРОТИНА О.Л., ТИХОНОВА С.Ф., ГЕНЕРАЛОВА А.Г., ЖЕЛЕЗНЯК Н.В.

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

Резюме.

Проведено выделение поликлональных иммуноглобулинов класса А из ротовой жидкости пациентов с хроническим периодонтитом, а также здоровых лиц из группы контроля. В этих группах выполнена оценка ДНКазной, протеолитической и оксидоредуктазной абзимной активности IgA. Одновременно проведена оценка ДНКазной, протеолитической и оксидоредуктазной активности ротовой жидкости пациентов и лиц контрольной группы, которая служила источником выделения поликлональных иммуноглобулинов. Впервые установлено, что поликлональные IgA ротовой жидкости обладают собственной ДНКазной, пероксидазной, каталазной и протеолитической активностью.

Ключевые слова: абзимы, ДНКазная активность, протеолитическая активность, каталазная активность, пероксидазная активность, иммуноглобулины, антитела.

Abstract.

Isolation of polyclonal IgA from oral fluids of patients with chronic periodontitis and healthy individuals from the control group was conducted. These immunoglobulin samples were tested for the presence of their natural DNase, proteolytic and redox catalytic activity. Simultaneously with abzyme testing the assessment of DNase, proteolytic and oxidative activities of initial oral fluids used for primary isolation of IgA was performed. It was determined for the first time that polyclonal IgAs of oral fluids can possess intrinsic DNase, peroxidase, catalase and proteolytic activity.

Key words: abzymes, DNase activity, proteolytic activity, catalase activity, peroxidase activity, immunoglobulins, antibodies.

В настоящее время доказано, что поликлональные каталитические антитела (АТ) или абзимы («abzymes», от англ. – antibody+enzyme) регулярно появляются при самых разных аутоиммунных и инфекционных заболеваниях. При этом такие аутоабзимы имеют весьма различную субстратную специфичность – нуклеазную, протеолитическую, оксидоредуктазную [1].

По мнению многих исследователей, абзимная активность является одним из самых перспективных новых диагностических маркеров патологических процессов [2, 3, 4].

Однако, учитывая сравнительно короткий срок исследования поликлональных каталитических иммуноглобулинов (ИГ), а также широкий спектр возможных видов абзимной

активности, многие важные особенности их действия остаются пока неизученными.

Текущие исследования абзимной активности в подавляющем большинстве проводятся на каталитических АТ, относящихся к иммуноглобулинам класса G [5]. В первую очередь, это обусловлено сравнительной легкостью очистки IgG в сравнении с другими классами иммуноглобулинов (ИГ). Для выделения IgG разработаны и промышленно выпускаются селективные аффинные сорбенты с протеином А или G, которые позволяют за короткий срок получить значительные количества электрофоретически гомогенного IgG [1].

Тем не менее, изучение абзимной активности IgA представляется весьма перспективным, поскольку молекула секреторного IgA

может быть более эффективным катализатором по сравнению с IgG, учитывая ее многовалентность (ди- или тример) [6], наличие большого количества сульфгидрильных групп и т.д. Отсюда возникают и возможности новой интерпретации ряда механизмов и явлений, связанных с местным гуморальным иммунитетом (IgA-опосредованным).

Тем не менее, имеются лишь единичные исследования, посвященные каталитической активности поликлональных IgA [7]. Целенаправленного же изучения различных видов IgA-абзимов, появляющихся в норме или при каких-либо патологических состояниях, до сих пор не проводилось.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования стало определение каталитической (ДНКазной, протеолитической, оксидоредуктазной) абзимной активности иммуноглобулинов класса А, выделенных из ротовой жидкости здоровых лиц и пациентов с хроническим периодонтитом.

Методы

В работе были использованы ДНК тимуса теленка, тетраметилбензидин (ТМБ), субстрат для сериновых протеаз бензоил-DL-аргинин- ρ -нитроанилид (БАПНА), субстрат гранулоцитарной эластазы Glp-Pro-Val- ρ -нитроанилид, субстрат катепсина G N-сукцинил-Ala-Ala-Pro-Phe- ρ -нитроанилид, субстрат катепсина C Gly-Phe- ρ -нитроанилид, субстрат катепсина B Z-Arg-Arg- ρ -нитроанилид, агароза, конъюгированная с антителами против IgA человека (α -цепь), агароза для электрофореза, реагенты для электрофореза в полиакриламидном геле (ПАГ), краситель для ДНК этидия бромид (все – производства Sigma, США). Остальные реактивы – отечественного производства и перефасовки квалификации «хч» и «чда».

При постановке иммунохимических методов применяли антисыворотки к сывороточным ИГ классов G, A, M производства РНИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи (РФ, Москва).

Материалом для исследования послужили образцы ротовой жидкости и выделенные из них иммуноглобулины класса А 27 пациентов с хроническим простым периодонтитом и 27 образцов IgA от группы здоровых лиц (контроль).

Для выделения IgA из ротовой жидкости применялась методика аффинной хроматогра-

фии на сефарозе, конъюгированной с антителами против общих IgA человека.

Предварительную очистку образцов ротовой жидкости проводили следующим образом. Исходно 8-10 мл ротовой жидкости центрифугировали при 7000 об/мин в течение 20 минут. Далее пробы фильтровали через нитроцеллюлозные фильтры с диаметром пор 0,45 мкм.

Полученный после этого препарат подвергали аффинной хроматографии на сефарозе, конъюгированной с антителами против общих IgA человека, уравновешенной буфером для сорбции. Для этого использовали 0,1 М фосфатный буфер (ФБР), pH 7,4. Колонки отмывали до полного исчезновения белка в элюенте.

С матрицы, конъюгированной с антииммуноглобулином, элюцию проводили 0,1 М глицин-HCl буфером, pH 2,6-2,8. Отбирали аликвоты, содержащие максимальное количество белка. Такие пробы объединяли. Их нейтрализовали 3 М раствором Трис, pH 9,0 до pH 7,0-7,5.

Пробы диализовали против изотонического раствора хлорида натрия. Концентрацию белка после диализа определяли спектрофотометрией при 280 нм. Препараты иммуноглобулинов в пластиковых пробирках хранили в морозильнике при -20°C.

Проведенный дальнейший иммунохимический и электрофоретический анализ образцов IgA подтвердил их гомогенность.

Качественное определение ИГ различных классов в образцах проводили иммунодиффузией по Оухтерлони. По результатам иммунодиффузии обнаружена одна полоса преципитации, соответствующая IgA.

Контроль чистоты полученных ИГ проводили с помощью электрофореза в полиакриламидном геле в системе буферов по Laemmli с использованием 10% или 12% разделяющего геля в присутствии додецилсульфата натрия. Гель окрашивали Кумасси R250. По результатам электрофореза обнаруживалась белковая полоса, мигрирующая в зоне гамма-глобулинов (рис. 1), что подтверждает гомогенность полученных иммуноглобулинов.

Для выявления абзимной активности в образцах иммуноглобулинов класса А нами была проведена адаптация способов определения ферментативной ДНКазной, перокси-



Рисунок 1 – Электрофорез препаратов IgA в ПАГ: треки 1, 3, 4, 5, 6 – препараты иммуноглобулинов А в различных концентрациях, выделенные из различных образцов ротовой жидкости; трек 2 – свободный контрольный трек без образца клинического материала.

дазной, каталазной и протеолитической активности.

Определение ДНКазной активности IgA проводили по методу предупреждения образования риванолового сгустка с оценкой результатов по балльной шкале (от 0 до 5 баллов, где 5 баллам соответствует максимальная активность) [8].

Дополнительно ДНКазную активность IgA подтверждали методом гидролиза синтетических ДНК-субстратов (ампликонов) с анализом продуктов гидролиза электрофорезом в агарозе с окраской бромидом этидия.

В качестве модельного субстрата для оценки гидролиза ДНК использовали ампликоны внутреннего контрольного образца (ВКО) из тест-системы для обнаружения ДНК *S. trachomatis* производства «Амплисенс», Россия. ВКО в данной тест-системе – это модифицированный, исходно клонированный в плазмиде фрагмент ДНК *S. trachomatis*, фланкированный специфическими праймерами СТ-1 и СТ-2, выбранными в области генома криптической плазмиды возбудителя. Ампли-

фицируемые фрагменты (ампликоны) ДНК внутреннего контрольного образца имеют стандартную величину в 630 п.н. и поэтому удобны для анализа минимальных изменений в структуре ДНК.

Аmplификацию ВКО в ПЦР проводили согласно инструкции фирмы-производителя в амплификаторе «Махугене» (ФРГ).

По окончании амплификации к ампликонам (субстрату) добавляли образец IgA с каталитической ДНКазной активностью. Инкубировали при 37°C в течение 20 ч. Электрофорез продуктов реакции проводили в 1,5% агарозном геле в трис-ацетатном буфере pH 8,3, содержащем 1 мкг/мл этидия бромид. Реакцию учитывали и фотографировали на трансиллюминаторе UVT-1.

Колориметрические варианты других методик модифицировались с целью одномоментного определения ферментативной активности значительного количества образцов. Для этого они были адаптированы к регистрации на отечественном планшетном фотометре Ф300 производства РУП «Витязь», Витебск, Республика Беларусь.

Пероксидазную активность IgA определяли, используя в качестве субстратов пероксид водорода и хромоген тетраметилбензидин. Каталазную активность IgA оценивали по распаду перекиси водорода в реакции с молибдатом аммония.

Оценку протеолитического действия IgA выполняли по гидролизу ряда синтетических субстратов-нитроанилидов, специфичных к различным видам протеолитической активности. Для этого применяли бензоил-аргинин-р-нитроанилид (БАПНА), субстрат гранулоцитарной эластазы Glp-Pro-Val-p-нитроанилид, субстрат катепсина G N-сукцинил-Ala-Ala-Pro-Phe-p-нитроанилид, субстрат катепсина C Gly-Phe-p-нитроанилид, субстрат катепсина B Z-Arg-Arg-p-нитроанилид.

Реакции ставили в полистироловых планшетах для иммуноферментного анализа. Учет проводили на многоканальном фотометре Ф300. Полученные результаты определения абзимной активности выражали в условных единицах (Ед), соответствующих единицам оптической плотности.

Дополнительно с применением данных методов изучали ДНКазную, протеолитическую, пероксидазную и каталазную актив-

ность ротовой жидкости пациентов и лиц контрольной группы, которая служила источником выделения поликлональных IgA.

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с использованием набора пакетов прикладных статистических программ. Использовали методы описательной статистики. Характер распределения изучаемых величин оценивали по критерию Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Так как в большинстве случаев распределение признаков имело характер, отличный от нормального, при его описании использовали показатели медианы, верхнего и нижнего квартилей. Соответственно, при сравнении двух выборок для обнаружения отличий применяли критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Корреляцию между признаками определяли по Спирмену.

Результаты и обсуждение

Нам удалось впервые установить, что в препаратах поликлональных IgA, выделенных из ротовой жидкости пациентов с хроническим периодонтитом, а также здоровых лиц, обнаруживается достоверная пероксидазная, каталазная, протеолитическая (эластазная, катепсиноподобная) и ДНКазная абзимная активность.

Наличие собственной ДНКазной активности IgA было подтверждено методом электрофореза (рис. 2).

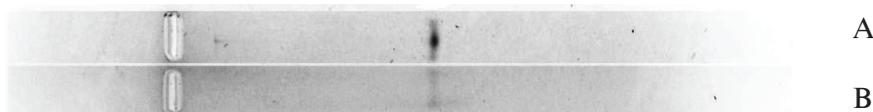


Рисунок 2 – Гидролиз ДНК-ампликонов под действием IgA: А – контрольный трек ДНК *C. trachomatis* без IgA, В – изменение субстратной ДНК под действием абзимных IgA с активностью 4 балла по методу риванолового сгустка.

Из данных эксперимента следует, что абзимные IgA вызывают снижение количества ДНК в полосе субстратного ампликона. При этом ДНКазная активность избранного образца IgA составляла 4 балла по методу риванолового сгустка, что было установлено предварительно. Образцы с более высокой активностью приводили к полному исчезновению полосы ДНК ампликона *C. trachomatis*.

При сравнении нуклеазной активности IgA пациентов и здоровых лиц было установлено, что ДНКазная абзимная активность при хроническом периодонтите в среднем была выше, чем в контрольной группе (1,0 (0,5:1,5) Ед к 0,5 (0,0:1,5) Ед, $n=27$), однако различия были недостоверными ($p=0,2$).

При оценке протеолитической активности БАПНА-амидазная активность всех образцов IgA была минимальной. При этом отличий БАПНА-амидазной активности IgA у больных и здоровых лиц обнаружить не удалось ($p=0,75$).

Вследствие этого нами были проведены дополнительные исследования эластазной и катепсиноподобной активности выделенных препаратов IgA. Предварительный анализ данных видов протеолитической активности обнаружил, что наибольшую удельную активность проявляют IgA с эластазной активностью, специфическим субстратом для которых является трипептид Glp-Pro-Val-р-нитроанилид.

При сравнении величин абзимной активности IgA пациентов и здоровых лиц оказалось, что эластазная абзимная активность пациентов была значительно выше, чем у здоровых (0,183 (0,038:0,359) к 0,067 (0,03:0,261) Ед, $n=18$) однако различие между группами было недостоверным, в первую очередь, из-за выраженной вариабельности данных внутри группы пациентов.

Уровень активности IgA в отношении

еще одного специфического субстрата для гранулоцитарных сериновых протеаз (фермента катепсина G) был также достаточно высоким и при этом сходным в группе пациентов и группе контроля [0,035 (0,016:0,069) к 0,049 (0,033:0,161) Ед, соответственно; $n=18$, $p=0,24$].

Уровни активности в отношении субстратов цистеиновых протеиназ (катепсина В

и С) были невысокими. Для обнаружения катепсин В- и катепсин С-подобной активности IgA потребовалась 20 ч инкубация абзим-субстратной смеси, при этом полученные значения в опытных и контрольных группах были минимальными; обнаружены лишь единичные положительные пробы.

Кроме того, при анализе величин абзимной активности IgA оказалось, что удельная протеолитическая и ДНКазная активность (в пересчете на концентрацию 1 мг/мл абзима), выявленная в отдельных образцах IgA, может превышать ранее установленную удельную каталитическую активность IgG по крайней мере от 5 до 10 раз. Это подтверждает возможность активного участия IgA в патогенезе и/или саногенезе самых различных иммуноспалительных заболеваний, включая патологию ротовой полости.

При сравнительной оценке различных видов протеолитической активности ротовой жидкости пациентов с хроническим периодонтитом и лиц контрольной группы было установлено, что с развитием заболевания резко усиливается ее эластазная активность.

В частности, при инкубации в течение 2 ч гранулоцитарная эластазная активность ротовой жидкости пациентов составила 0,219 Ед (0,041:0,777) в сравнении с 0,001 Ед (0:0,028) активности ротовой жидкости здоровых лиц (n=18, p<0,001).

Сходным образом оказалась повышенной активность катепсина В гранулоцитов [0,204 Ед (0,083:0,506) к 0,09 Ед (0,040:0,12); n=18, p=0,013] при инкубации ферментно-субстратной смеси в течение 20 ч.

Сравнительно высокой оказалась активность катепсина G ротовой жидкости, причем она обнаруживалась сходным образом как у больных, так и здоровых лиц [0,161 Ед (0,032:0,319) и 0,166 Ед (0,119:0,278), соответственно, n=18, p>0,05].

Активность катепсина С ротовой жидкости была незначительной и не отличалась достоверно у пациентов и здоровых.

В отличие от абзимной амидазной активности БАПНА-амидазная активность ротовой жидкости пациентов также была достоверно выше активности, выявленной в контрольной группе (0,227 (0,154:0,388) к 0,110 (0,01:0,209) Ед, p<0,001).

Окислительно-восстановительная актив-

ность ротовой жидкости, как и выделенных из нее абзимов класса IgA, также оказалась существенно более высокой при патологии, чем в группе здоровых.

В частности, при сравнении величин пероксидазной абзимной активности IgA пациентов и здоровых лиц оказалось, что данная активность пациентов была достоверно и значительно выше, чем у здоровых лиц (0,399 Ед (0,134:1,06) к 0,073 Ед (0,023:0,192); n=27, p<0,001).

Сходным образом пероксидазная активность ротовой жидкости пациентов также существенно (более чем в 5 раз) превышала таковую у здоровых (0,67 (0,184:0,873) к 0,093 (0,041:0,267) Ед; n=27), при этом отличия были также высокодостоверными (p<0,001).

Аналогичные результаты были продемонстрированы и для каталазной активности в ротовой жидкости [0,90 Ед (0,65:0,95) к 0,13 Ед (0,66:0,54); n=27, p<0,001]. Однако достоверных различий уровней каталазных IgA между больными и здоровыми установлено не было.

ДНКазная абзимная активность ротовой жидкости пациентов в среднем была выше, чем у здоровых (4,0 Ед (3,0:5,0) к 3,5 Ед (1,5:5,0)), однако различия также были недостоверными (p=0,19).

Таким образом, проведенное исследование ферментативной активности ротовой жидкости выявило достоверное повышение активности ряда ферментов (пероксидазы, гранулоцитарной эластазы, катепсина В) у пациентов с хроническим периодонтитом в сравнении со здоровыми лицами. Данные показатели могут изучаться в дальнейшем как дополнительные лабораторные критерии диагностики степени тяжести или течения хронического периодонтита.

Заключение

1. Впервые обнаружена собственная каталитическая ДНКазная, пероксидазная, каталазная, катепсиноподобная и эластазная активности IgA ротовой полости.

2. Определение оксидоредуктазной, амидазной и эластазной активности ротовой жидкости может служить дополнительным лабораторным признаком развития хронического периодонтита.

Литература

1. Генералов, И. И. Абзимная активность иммуноглобулинов / И. И. Генералов. – Витебск, 2000. – 105 с.
2. Каталитические аутоантитела как новый молекулярный инструмент в ревматоидной практике / А. Г. Габитов [и др.] // Терапевтический архив. – 2006. – № 6. – С. 59-66.
3. Catalytic Antibodies / ed. E. Keinan. – Wiley-Vch Verlag, 2005. – 578 p.
4. High levels of catalytic antibodies correlate with favorable outcome in sepsis / S. Lacroix-Desmazes [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005 Mar. – Vol. 102, N 1. – P. 4109-4113.
5. Невинский, Г. А. Природные каталитически активные антитела (абзимы) в норме и при патологии / Г. А. Невинский, Т. Г. Канышкова, В. Н. Бунева // Биохимия. – 2000. – Т. 65, № 11. – С. 1245-1255.
6. Иммунологические методы / под ред. Г. Фриделя. – М. : Медицина, 1987. – 472 с.
7. Naturally occurring catalytic antibodies: evidence for preferred development of the catalytic function in IgA class antibodies / Y. Mitsuda [et al.] // Mol. Biotechnol. – 2007 Jun. – Vol. 36, N 2. – P. 113-122.
8. Генералова, А. Г. Оценка ДНКазной активности методом риванолового сгустка / А. Г. Генералова, И. И. Генералов // Клиническая лабораторная диагностика. – 1997. – № 11. – С. 24-34.

Поступила 26.09.2014 г.

Принята в печать 07.10.2014 г.

Сведения об авторах:

Генералов И.И. - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической микробиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Коротина О.Л. - аспирант кафедры клинической микробиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Тихонова С.Ф. - студентка 1 курса лечебного факультета УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Генералова А.Г. - к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Железняк Н.В. - к.м.н., доцент кафедры клинической микробиологии 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 клинической микробиологии.
E-mail: g2@tut.by – Генералов Игорь Иванович.

ВЗАИМОСВЯЗЬ БРОНХООБСТРУКЦИИ С ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

КРАВЧУН П.Г., ДЕЛЕВСКАЯ В.Ю.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Резюме.

Цель исследования – изучить диастолическую функцию левого желудочка в зависимости от степени бронхообструкции у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ).

Материалы и методы. Обследовано 48 пациентов АГ и ХОЗЛ II и III стадии. Функция внешнего дыхания (ФВД) определялась методом спирометрии, диастолическая функция левого желудочка – по данным эхокардиографии.

Результаты. Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) выявлена у 83% пациентов с АГ в сочетании с ХОЗЛ, при этом у пациентов с АГ и ХОЗЛ II стадии – в 86%, а у пациентов с АГ и ХОЗЛ III стадии – в 100% случаев. Преобладающим типом ДДЛЖ у пациентов с АГ и ХОЗЛ II стадии был тип нарушения релаксации (73%), в то время как у пациентов с АГ и ХОЗЛ III стадии наряду с типом нарушения релаксации (64%) с большей частотой встречался псевдонормальный тип (28%). Выявлены прямые взаимосвязи между скоростью раннего диастолического наполнения (Е), отношением Е/А и показателями ФВД и обратные связи между скоростью позднего диастолического наполнения (А) и показателями ФВД.

Выводы. Полученные данные могут свидетельствовать о патогенетической роли бронхообструкции в формировании и прогрессировании ДДЛЖ у пациентов с АГ и ХОЗЛ.

Ключевые слова: бронхообструкция, диастолическая дисфункция левого желудочка, артериальная гипертензия, хроническое обструктивное заболевание легких.

Abstracts.

Objectives: To investigate the left ventricle diastolic function, depending on the degree of bronchial obstruction in patients with arterial hypertension (AH) in combination with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and methods: We examined 48 patients with AH and COPD of the 2nd and the 3rd stages. Respiratory function (RF) was determined by spirometry, diastolic left ventricle function – by echocardiography.

Results: Left ventricle diastolic dysfunction (LVDD) was found in 83% of hypertensive patients with COPD, while in patients with AH and COPD of the 2nd stage – in 86%, and in patients with AH and COPD of the 3rd stage – in 100% of cases. The predominant type of LVDD in hypertensive patients with COPD of the 2nd stage was relaxation impairment type (73%), while in patients with hypertension and COPD of the 3rd stage, alongside with relaxation impairment type (64%) with the greatest frequency pseudonormal type was detected (28%). Direct relationships between early diastolic filling velocity (E), E / A ratio and respiratory function parameters and inverse correlation between late diastolic filling velocity (A) and respiratory function parameters were found.

Conclusions: The obtained results may testify to the pathogenetic role of bronchial obstruction in the development and progression of LVDD in hypertensive patients with COPD.

Key words: bronchial obstruction, left ventricle diastolic dysfunction, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease.

Сердечная недостаточность (СН) является наиболее частым осложнением, определяющим течение и прогноз многих заболеваний. Среди причин СН 1/3 составляет хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), которое приводит к легочно-сердечной недостаточности. Сердечно-сосудистые заболевания обнаруживаются не менее, чем у 50% пациентов с ХОЗЛ [1]. Частота коморбидности артериальной гипертензии (АГ) и ХОЗЛ составляет от 4% до 38% [2]. Взаимное отягощение кардиопульмонарной патологии приводит к ускорению прогрессирования сердечной недостаточности и раннему развитию жизнеугрожающих ситуаций. Вопрос патогенеза нарушений морфо-функционального состояния левого желудочка (ЛЖ) у данного контингента пациентов остается дискуссионным. Артериальная гипоксемия приводит к стимуляции роста волокон эластина и коллагена, что способствует развитию гипертрофии миокарда ЛЖ и, как следствие, формированию его диастолической дисфункции. Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) характеризуется неспособностью миокарда к расслаблению и последующему наполнению его полости, так как скорость и структура наполнения зависят от растяжимости стенок желудочка, величины градиента давления между левыми камерами сердца и систолой предсердия [3]. Именно ДДЛЖ в недавних исследованиях была отведена патогенетическая роль в механизме развития СН у пациентов с ХОЗЛ. Определена ее независимая связь с систолическим давлением в легочной артерии (СДЛА), функцией правого желудочка (ПЖ) и объемом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) [3] независимо от стадии заболевания [4]. В связи с недостаточностью данных литературы о влиянии бронхообструкции на диастолическую функцию левого желудочка целью нашего исследования было изучить параметры спирометрии и кардиогемодинамики в зависимости от выраженности бронхиальной обструкции у пациентов с АГ в сочетании с ХОЗЛ и проанализировать наличие и характер корреляционных связей между ними.

Методы

Обследовано 48 пациентов с диагнозом ХОЗЛ II и III стадии (GOLD, 2011) в сочета-

нии с АГ. Возраст пациентов варьировал от 41 до 85 лет и в среднем составил $68,7 \pm 4,41$ лет. При распределении по полу мужчины составили 32 (66,6%) человека, женщины — 16 (37,5%). Пациенты были разделены на 2 группы. 1 группу составили 23 (48%) пациентов с АГ и II стадией ХОЗЛ, 2 группу — 25 (52%) пациентов с АГ и III стадией ХОЗЛ. Группу сравнения составили 25 лиц с изолированной АГ. В контрольную группу вошли 25 здоровых доноров без сопутствующих заболеваний органов дыхания, соответствующих по полу и возрасту исследуемым группам. Хроническая сердечная недостаточность II функционального класса по NYHA (Нью-Йоркская классификация сердца) определялась у 28 (58,3%) обследованных пациентов, III функционального класса — у 20 (42%). Клинико-инструментальные методы включали клинико-лабораторные исследования, спирометрию и ультразвуковое исследование сердца. Функция внешнего дыхания (ФВД) определялась методом спирометрии по следующим параметрам: ОФВ1, жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) индекс Тиффно, минутный объем дыхания (МОД), максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 25% (МОС 25, л/мин), максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 50% (МОС 50, л/мин), максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 75% (МОС 75, л/мин), пиковая объемная скорость (ПОС), резервный объем выдоха (РОВД). Исследование морфофункциональных характеристик левого желудочка сердца проводилось с учетом его фракции выброса (ФВ лж), конечного систолического размера (КСР лж), конечного диастолического размера (КДР лж), конечного диастолического объема (КДО лж), конечного систолического объема (КСО лж), размера левого предсердия (ЛП), скорости раннего диастолического наполнения (Е), скорости позднего диастолического наполнения (А), отношения Е/А, времени замедления скорости раннего диастолического потока (DT), показателя времени изоволюмического расслабления (iVRT). Также определяли СДЛА, градиент давления в легочной артерии (PгрЛА), толщину стенки и размер правого желудочка (ПЖ). ДДЛЖ I типа верифицировали — при $E/A < 1$, псевдонормального типа — при $E/A > 1$. Статистическую обработку дан-

ных производили с использованием пакетов статистических программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Анализ величин показателей ФВД у пациентов с АГ выявил их достоверные различия в сравнении с группой контроля. ДО и МОД в среднем составили в группе АГ $1,4 \pm 0,06$ л и $21 \pm 0,47$ л, что ниже группы контроля на 22% и 9% соответственно. Средняя величина показателя ЖЕЛ составила $3,2 \pm 0,17$ л, что на 11% меньше группы контроля. Значение ПОС составило $5,9 \pm 0,25$ л/с, что показывает тенденцию к снижению ПОС у пациентов с АГ, не достигающую уровня достоверности. Также отмечено выраженное снижение МОС 25 – на 33%, МОС 50 – на 33% и МОС 75 – на 37% у пациентов с АГ в сравнении с группой контроля. Наблюдалось снижение ОФВ1 – $2,86 \pm 0,11$ л, что на 10% меньше относительно контрольной группы. Выявленные умеренные снижения показателей ФВД у пациентов с АГ могут свидетельствовать о наличии нарушений вентиляционной функции легких при АГ. Снижение скоростных показателей ФВД, таких как ОФВ1, ПОС могут свидетельствовать о формировании обструктивных изменений в бронхах при АГ.

У пациентов с АГ в сочетании с ХОЗЛ II – III стадии отмечалось более выраженное снижение исследуемых показателей ФВД. Рассчитывались показатели легочной вентиляции – МОД составил $18 \pm 0,26$ л, что на 14% меньше относительно группы АГ и на 22% меньше группы контроля. ДО составил $1,2 \pm 0,015$ л, что на 14% меньше, чем в группе с изолированной АГ и на 33% меньше относительно группы контроля.

Частота дыхания (ЧД) составила в среднем $19,6 \pm 0,12$ ударов в 1 минуту, что на 22,5% больше группы контроля ($p < 0,05$). Отмечено значительное снижение ЖЕЛ и ФЖЕЛ, составившее $2,71 \pm 0,10$ л, и $2,70 \pm 0,10$ л, что на 25% и 21% меньше, чем в группе контроля и на 15% и 17% меньше группы изолированной АГ соответственно. ОФВ1 составил $1,66 \pm 0,08$ л, что ниже группы АГ на 42% и группы контроля на 47% ($p < 0,05$). Отмечено снижение ПОС до $4,52 \pm 0,18$ л/с, что ниже данного показателя при АГ на 23% и группы контроля – на 27%. Наблюдалось выраженное снижение показате-

лей МОС 25, МОС 50, МОС 75, составившее $2,86 \pm 0,16$ л/с, $2,11 \pm 0,09$ л/с, $0,94 \pm 0,04$ л/с соответственно, что ниже показателей группы АГ на 23%, 32% и 53% соответственно и ниже группы контроля на 48%, 54% и 71% соответственно ($p < 0,05$).

Снижение показателей ПОС и МОС 25-75 у данной категории пациентов указывает на распространенное сужение просвета бронхов при ХОЗЛ, что является результатом воспалительных изменений в легких. Умеренное снижение ФЖЕЛ у пациентов с сочетанием АГ и ХОЗЛ может свидетельствовать о формировании рестриктивных процессов в бронхах вследствие эмфиземы легких, ригидности грудной клетки и снижения эластичности легочной ткани. Достоверное увеличение ЧД на 23% в сравнении со здоровыми лицами является, по-видимому, компенсаторным механизмом.

Данные показателей ФВД у пациентов с АГ в сочетании с ХОЗЛ II стадии и ХОЗЛ III стадии представлены в таблице 1. Как видно из таблицы, у пациентов с АГ и ХОЗЛ III стадии наблюдалось более выраженное снижение ДО, составившее $0,99 \pm 0,02$ л, что на 26% ниже, чем у пациентов с АГ и ХОЗЛ II стадии.

МОД составил $17,8 \pm 0,21$ л, что на 26% меньше относительно группы АГ и ХОЗЛ II стадии. ЧД превысило значение в группе АГ и ХОЗЛ III стадии относительно группы АГ и ХОЗЛ II стадии на 16% ($p < 0,05$).

ЖЕЛ составила $2,43 \pm 0,1$ л, что меньше, чем в группе АГ и ХОЗЛ II стадии на 16%. ОФВ1 составил в группе АГ и ХОЗЛ III стадии $1,45 \pm 0,04$ л, что меньше группы АГ и ХОЗЛ II стадии на 27%, а группы изолированной АГ – на 41%. Индекс Тиффно в группе АГ и ХОЗЛ III стадии составил 47%, что на 29% меньше значения группы АГ и ХОЗЛ II стадии и на 35% меньше группы изолированной АГ.

ПОС у пациентов с АГ и ХОЗЛ III стадии составила $3,57 \pm 0,24$ л, что на 31% меньше группы АГ и ХОЗЛ II стадии, и на 40% меньше группы АГ. Показатели МОС 25 составили $2,33 \pm 0,12$ л/с, что на 27% меньше группы АГ и ХОЗЛ II стадии и на 33% меньше группы АГ. МОС 50 составила $1,27 \pm 0,07$ л/с, что на 52% меньше группы АГ и ХОЗЛ II стадии и на 60% меньше группы изолированной АГ. МОС 75 составила $0,57 \pm 0,02$ л/с, что на 52% меньше

Таблица 1 – Показатели функции внешнего дыхания у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ХОЗЛ II и III стадиями

Показатель	АГ+ХОЗЛ II ст., n=23	АГ+ХОЗЛ III ст., n=25	АГ, n=25	Контрольная группа, n=25
ДО, л	1,33 ± 0,04*	0,99 ± 0,02 ^{*/**/***}	1,4 ± 0,06*	1,8 ± 0,01
МОД, л	21,2 ± 0,14*	17,8 ± 0,21 ^{*/**/***}	21 ± 0,47	23 ± 0,2
ЧД в 1 мин.	19 ± 0,12*	22,4 ± 0,14 ^{*/**/***}	18,5 ± 0,87	16 ± 0,16
ЖЕЛ, л	2,87 ± 0,12 ^{*/**}	2,43 ± 0,1 ^{*/**/***}	3,2 ± 0,17*	3,6 ± 0,11
ФЖЕЛ, л	2,98 ± 0,07 ^{*/**}	2,36 ± 0,04 ^{*/**/***}	3,24 ± 0,13	3,4 ± 0,18
ОФВ ₁ , л	1,9 ± 0,07 ^{*/**}	1,45 ± 0,04 ^{*/**/***}	2,86 ± 0,11*	3,1 ± 0,07
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	66 ± 3,1 ^{*/**}	47 ± 2,5 ^{*/**/***}	72 ± 3,28*	83 ± 2,3
ПОС, л/с	5,12 ± 0,16 ^{*/**}	3,57 ± 0,24 ^{*/**/***}	5,9 ± 0,25	6,2 ± 0,14
МОС25, л/с	3,19 ± 0,1 ^{*/**}	2,33 ± 0,12 ^{*/**/***}	3,7 ± 0,27*	5,5 ± 0,13
МОС50, л/с	2,63 ± 0,14 ^{*/**}	1,27 ± 0,07 ^{*/**/***}	3,1 ± 0,21*	4,6 ± 0,04
МОС75, л/с	1,17 ± 0,15 ^{*/**}	0,57 ± 0,02 ^{*/**/***}	2,0 ± 0,10*	3,2 ± 0,02

Примечание: * - статистически достоверные различия с группой контроля, ** - статистически достоверные различия с группой АГ, *** статистически достоверные различия с группой АГ и ХОЗЛ II стадии (p<0,05).

группы АГ и ХОЗЛ II стадии и на 71% меньше группы изолированной АГ.

Данные кардиогемодинамики обследованных пациентов представлены в таблице 2. ДДЛЖ вне зависимости от стадии ХОЗЛ установлена у 93% пациентов с ХОЗЛ и АГ и в большинстве случаев проявлялась по типу нарушения релаксации, что выражалось в удлинении iVRT, увеличении времени позднего диастолического наполнения и уменьшении времени раннего диастолического наполнения и отношения Е/А. Легочная гипертензия носила умеренно выраженный характер – наблюдалось достоверное повышение СДЛА на 32% в сравнении с группой контроля. ДДЛЖ наблюдалась у 20 (86%) пациентов с ХОЗЛ II стадии в сочетании с АГ

и у 25 (100%) пациентов с ХОЗЛ III стадии в сочетании с АГ. При этом, у пациентов с ХОЗЛ II стадии на фоне АГ ДДЛЖ по типу нарушения релаксации выявлена у 17 (73%) пациентов, а по псевдонормальному типу – у 2 (8,6%). У пациентов с ХОЗЛ III стадии в сочетании с АГ ДДЛЖ по I типу выявлена у 16 пациентов (64%), по псевдонормальному типу – у 7 (28%), по рестриктивному – у 2 (10%) пациентов.

Таким образом, при АГ и ХОЗЛ II ст. доминировал I тип ДДЛЖ, а прогрессирующие ХОЗЛ характеризовались наличием I типа ДДЛЖ у 64% пациентов и увеличением процента пациентов с II типом ДДЛЖ, что свидетельствует о прогрессировании ДДЛЖ параллельно тяжести обструкции.

Таблица 2 – Показатели диастолической функции левого желудочка у пациентов с АГ и при сочетании АГ и ХОЗЛ II и ХОЗЛ III стадии

Показатель	АГ+ХОЗЛ II ст., n=23	АГ+ХОЗЛ III ст., n=25	АГ, n=25	Контрольная группа, n=25
Е, см/с	0,67 ± 0,14*	0,7 ± 0,14	0,68 ± 0,13*	0,72 ± 0,02
А, см/с	0,65 ± 0,03 ^{*/**}	0,74 ± 0,02 ^{*/**/***}	0,73 ± 0,07*	0,56 ± 0,04
Е/А	0,94 ± 0,04*	0,91 ± 0,03 ^{*/**}	0,98 ± 0,03*	1,2 ± 0,02
IVRT, мс	110 ± 2,1 ^{*/**}	114 ± 2,7 ^{*/**/***}	103,6 ± 1,2*	102,3 ± 5,4
DT, мс	218 ± 3,4 ^{*/**}	219,2 ± 3,6 ^{*/**}	216,3 ± 4,7*	214,3 ± 3,0

Примечание: * – статистически достоверные различия с группой контроля, ** – статистически достоверные различия с группой АГ, *** – статистически достоверные различия с группой АГ и ХОЗЛ II стадии (p<0,05).

Выявленная высокая встречаемость ДДЛЖ у пациентов при сочетании с ХОЗЛ обусловила необходимость более детального анализа взаимосвязей параметров ДДЛЖ и ФВД. С целью анализа наличия и характера связей использовали корреляции.

У пациентов с АГ и ХОЗЛ объемные показатели левого желудочка показали взаимосвязи с ЧД. Выявлены прямые связи между ЧД и КСО лж ($r=0,36$; $p<0,05$), ЧД и КДО лж ($r=0,3$; $p<0,05$), ЧД и КСР лж ($r=0,35$; $p<0,05$), ЧД и КДР лж ($r=0,3$; $p<0,05$). Увеличение ЧД прямо коррелировало и с показателями правых отделов сердца ($p<0,05$) – со стенкой ПЖ ($r=0,45$; $p<0,05$) и размером ПЖ ($r=0,43$; $p<0,05$). Толщина стенки ПЖ обратно коррелировала с ОФВ1 ($r=-0,32$; $p<0,05$), МОС 25 ($r=-0,28$; $p<0,05$), МОС 75 ($r=-0,3$; $p<0,05$), МОС 50 ($r=-0,3$; $p<0,05$). ФВ лж прямо коррелировала с ЖЕЛ ($r=0,31$; $p<0,05$) и ФЖЕЛ ($r=0,37$; $p<0,05$). Уровень давления в легочной артерии показал прямую связь с ЧД ($r=0,45$; $p<0,05$) и обратные связи с ОФВ1 ($r=-0,31$; $p<0,05$), и ЖЕЛ ($r=-0,32$; $p<0,05$). Размер ЛП обратно коррелировал с РОвыд ($r=-0,3$; $p<0,05$).

При установлении причинно-следственных взаимоотношений между показателями ФВД и диастолической функцией левого желудочка обнаружено наличие умеренных прямых связей между ЖЕЛ и скоростью раннего диастолического наполнения (пик Е) ($r=0,32$; $p<0,05$); ФЖЕЛ и пиком Е ($r=0,37$; $p<0,05$). ФЖЕЛ и отношением Е/А ($r=0,36$; $p<0,05$); МОС25 и пиком Е ($r=0,49$; $p<0,05$); МОС 25 и отношением Е/А ($r=0,5$; $p<0,05$); МОС 75 и отношением Е/А ($r=0,49$; $p<0,05$); МОС 75 и пиком Е ($r=0,59$; $p<0,05$); ПОС и пиком Е ($r=0,53$; $p<0,05$); ПОС и отношением Е/А ($r=0,41$; $p<0,05$). Обратные умеренные корреляционные связи выявлены между МОС 25 и пиком А ($r=-0,3$; $p<0,05$), МОС 75 и пиком А ($r=-0,32$; $p<0,05$). Была выявлена прямая корреляционная связь СДЛА с DT ($r=0,34$; $p<0,05$), IVRT ($r=0,35$; $p<0,05$) и Е/А ($r=0,41$; $p<0,05$).

В крупном исследовании Lung Health Study было обнаружено, что при снижении ОФВ1 на 10% риск сердечно-сосудистой летальности возрастал на 28%, риск нефатальных коронарных событий – на 20% [5, 6]. В нашем исследовании ОФВ1 у пациентов с ХОЗЛ и АГ показал связи разной направленности с показателями диастолической функции левого

желудочка. Так, выявлена его обратная связь с пиком А ($r=-0,34$; $p<0,05$) и прямые связи с Е ($r=0,44$; $p<0,05$) и Е/А ($r=0,52$; $p<0,05$). Можно полагать, что высокая сердечно-сосудистая летальность у данных пациентов может быть связана с ДДЛЖ, прогрессирующий на фоне снижения ОФВ1.

Выявленный характер связей – прямые (между пиком Е, отношением Е/А и показателями ФВД) и обратные (между пиком А и показателями ФВД) – указывает на то, что у пациентов с АГ в сочетании с ХОЗЛ II – III стадиями наблюдается увеличение времени позднего диастолического наполнения (А) и уменьшение времени раннего диастолического наполнения (Е), что объясняет преимущественное наличие ДДЛЖ у данных пациентов по типу нарушения релаксации. Это свидетельствует о напряженности процесса диастолического наполнения, характеризующегося как снижением скорости кровотока во время ранней диастолы, так и увеличением вклада систолы предсердия в наполнение ЛЖ, и следовательно о формировании ДДЛЖ. Тяжесть заболевания прогнозировалась временем замедления пика Е (DT) (коэффициент детерминации =0,26; $p<0,05$). Объемные параметры левого желудочка показали зависимость лишь от частоты дыхания, а толщина стенки и размер правого желудочка – от выраженности бронхиальной обструкции. Снижение сократительной функции левого желудочка может быть связано со снижением ЖЕЛ и ФЖЕЛ у данной категории пациентов.

Заключение

1. Сочетание ХОЗЛ и АГ ассоциируется с наличием ДДЛЖ по типу нарушения релаксации, выявленному у 66% пациентов, и по псевдонормальному типу – у 34% пациентов.

2. У пациентов с АГ и ХОЗЛ II стадии доминирующим был I тип ДДЛЖ, обнаруженный у 73% пациентов. Переход от II стадии ХОЗЛ к III стадии характеризовался наличием I типа ДДЛЖ и увеличением группы пациентов с II типом ДДЛЖ (псевдонормальным).

3. Разнонаправленность связей между показателями ДДЛЖ и ФВД у пациентов с ХОЗЛ объясняет наличие ДДЛЖ преимущественно по I типу у данной категории пациентов.

Литература

1. Структурно-функциональное состояние сердца и периферических сосудов при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких в динамике лечения / А. В. Шабалин [и др.] // Пульмонология. – 2010. – № 5. – С. 61-68.
2. Ольбинская, Л. И. Суточный профиль АД при хроническом обструктивном заболевании легких и при их сочетании с артериальной гипертензией / Л. И. Ольбинская, А. А. Белов, Ф. В. Опаленов // Российский кардиологический журнал. – 2000. – № 2. – С. 20-25.
3. Прибылов, С. А. Легочная гипертензия и диастолическая дисфункция сердца у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ пожилого возраста / С. А. Прибылов, Б. Д. Жидких, О. Ю. Прусакова // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2009. – № 4. – С. 80-88.
4. Association between left ventricular diastolic dysfunction and severity of chronic obstructive pulmonary disease / L. M. Caram [et al.] // Clinics (Sao Paulo). – 2013 Jun. – Vol. 68, N 6. – P. 772-776.
5. Hospitalizations and mortality in the lung health study / W. R. Anthonisen [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care med. – 2002 Aug. – Vol. 166, N 3. – P. 333-339.
6. Rates of hospitalizations and emergency department visits in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease taking beta-blockers / T. W. Brooks [et al.] // Pharmacotherapy. – 2007 May. – Vol. 27, N 5. – P. 684-690.

Поступила 30.07.2014 г.

Принята в печать 07.10.2014 г.

Сведения об авторах:

Кравчун П.Г. – д.м.н, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины №2, клинической иммунологии и аллергологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина;

Делевская В.Ю. – аспирант кафедры внутренней медицины №2, клинической иммунологии и аллергологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Адрес для корреспонденции: Украина, 61018, г. Харьков, ул. Балакирева, д.23, кв.10. Тел.: (068) 888-82-01, e-mail: valentinka_1987@ukr.net – Делевская Валентина Юрьевна.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И УРОВЕНЬ ТРЕВОЖНОСТИ КАК ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ II СТЕПЕНИ

КОЗЛОВСКИЙ В.И., СИМАНОВИЧ А.В.

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

Резюме.

Целью исследования было оценить качество жизни и тревожность у пациентов с артериальной гипертензией II степени, выделить их уровни, которые ассоциированы с повышенным риском формирования неблагоприятных событий.

Обследовано 239 пациентов с артериальной гипертензией II степени. Качество жизни оценивали опросником SF-36, уровень реактивной и личностной тревожности – опросником Спилбергера-Ханина. Оценка неблагоприятных событий включала регистрацию количества транзиторных ишемических атак, инсультов, инфарктов миокарда, пароксизмов аритмии, летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний, количества вызовов скорой медицинской помощи, госпитализаций в кардиологическое отделение, обращений в поликлинику по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в течение 13,1±1,8 месяцев.

Определено, что относительный риск суммарного числа неблагоприятных событий у пациентов с физическим компонентом здоровья 26-50% и высоким уровнем реактивной или личностной тревожности был соответственно в 2,4 (ДИ 1,1–5,7) и 2,2 (ДИ 1,0–4,5) раза выше в сравнении с пациентами с физическим компонентом здоровья 51-75% и средним уровнем реактивной или личностной тревожности.

Относительный риск суммарного числа неблагоприятных событий у пациентов с психологическим компонентом здоровья 26-50% и высоким уровнем реактивной или личностной тревожности был соответственно в 2,1 (ДИ 1,0–4,6) и 3,0 (ДИ 1,5–5,9) раза выше в сравнении с пациентами с психологическим компонентом здоровья 51-75% и средним уровнем реактивной или личностной тревожности.

Выделены показатели, ассоциированные с повышенным риском формирования неблагоприятных событий – физический и психологический компоненты здоровья ниже 25%, уровни реактивной и личностной тревожности выше 46 баллов, либо сочетание физического или психологического компонентов здоровья 26-50% и уровней реактивной или личностной тревожности выше 46 баллов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, качество жизни, тревожность, неблагоприятные события.

Abstract.

The aim of this study was to evaluate life quality and the level of anxiety in patients with arterial hypertension of the 2nd degree, to reveal their levels, which are associated with an increased risk of adverse events development.

The study involved 239 patients with arterial hypertension of the 2nd degree. Their life quality was evaluated with the use of SF-36 questionnaire, the level of reactive and personal anxiety was assessed by means of Spielberger-Hanin questionnaire. The evaluation of adverse events included the registration of the number of transient ischemic attacks, strokes, myocardial infarctions, arrhythmia paroxysms, deaths from cardiovascular diseases, the quantity of emergency aid calls, admissions to the cardiological departments, visits to the out-patient departments because of cardiovascular diseases during 13,1±1,8 months.

The relative risk of the total number of adverse events in patients with physical health component of 26-50% and a high level of reactive and personal anxiety was respectively 2,4 (CI 1,1–5,7) and 2,2 (CI 1,0–4,5) times higher compared to the patients with physical health component of 51-75% and an average level of reactive or personal anxiety.

The relative risk of the total number of unfavorable events in patients with psychological health component of 26-50% and a high level of reactive or personal anxiety was respectively 2,1 (CI 1,0–4,6) and 3,0 (CI 1,5–5,9) times

higher compared to the patients with the psychological component of the health of 51-75% and an average level of reactive or personal anxiety.

The indicators associated with an increased risk of adverse events development have been determined, such as the physical and psychological health components less than 25%, the levels of reactive and personal anxiety more than 46 points, or combination of the physical and psychological health components of 26-50% and the levels of reactive or personal anxiety more than 46 points.

Key words: arterial hypertension, quality of life, anxiety, adverse events.

Артериальная гипертензия (АГ) относится к числу наиболее распространенных социально значимых заболеваний сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Она является одним из факторов риска развития ишемической болезни сердца, инсульта, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, заболеваний почек и периферических сосудов [3]. Экономический ущерб, обусловленный временной или стойкой утратой трудоспособности, летальными исходами, а также материальные затраты, связанные с лечением и реабилитацией данной категории пациентов, постоянно возрастают [2].

В настоящее время одним из перспективных методов комплексной оценки состояния здоровья пациента является оценка качества жизни (КЖ). Качество жизни, связанное со здоровьем, рассматривается как интегральная характеристика физического, психического и социального благополучия человека, основанная на его субъективном восприятии этих качеств [4, 5].

При артериальной гипертензии выявлено снижение качества жизни, что обусловлено симптомами самого заболевания [6], побочными эффектами лекарственных средств [7, 8], поражением органов-мишеней [9], развитием сердечно-сосудистых осложнений [10, 11], прежде всего инфаркта миокарда и инсульта.

Исследование качества жизни при АГ используют для мониторинга состояния здоровья пациента в ранние и отдаленные сроки, решения вопросов об эффективности лечебных мероприятий, индивидуализации лечебного подхода, в качестве прогностического фактора [12].

Важными факторами, влияющими на развитие и течение артериальной гипертензии, являются психологические особенности личности. Для пациентов с АГ характерен

высокий уровень тревожно-депрессивных расстройств, частота которых колеблется от 14% до 40% [13, 14]. Согласно результатам исследования «КОМПАС» данные состояния обнаружены у 52% пациентов с АГ [15]. В настоящее время появляется всё больше данных о том, что тревожные расстройства ассоциируются с повышением риска поражения органов-мишеней, развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности от них. При повышенном уровне тревожности отмечается не только повышение артериального давления, но и ухудшение клинического и социального прогноза, качества жизни, эффективности лечения, приверженности к терапии и выполнению немедикаментозных рекомендаций [16, 17].

Следует отметить, что в настоящее время недостаточно разработаны методы прогноза, в которых учитывались бы как уровень тревожности, так и качество жизни. Остается недостаточно ясным, какие уровни качества жизни и тревожности достоверно ассоциированы с повышением частоты неблагоприятных событий.

Целью исследования было оценить качество жизни и тревожность у пациентов с АГ II степени, выделить их уровни, которые ассоциированы с повышенным риском формирования неблагоприятных событий.

Методы

В исследование включено 239 пациентов с АГ II степени. Из них 177 женщин (74,1%) и 62 мужчины (25,9%) в возрасте от 40 лет до 77 лет. Средний возраст составил $56,0 \pm 5,9$ года; для женщин – $56,7 \pm 5,9$ года, для мужчин – $54,0 \pm 6,0$ года.

Диагноз артериальной гипертензии устанавливался на основании клинического обследования и исключения симптоматиче-

ской артериальной гипертензии [18]. Средний риск установлен у 32,5% пациентов с АГ, высокий – у 67,5% пациентов.

В контрольную группу включены 33 практически здоровых лица (мужчин было 33,3%, женщин – 66,7%, средний возраст $54,7 \pm 6,5$ лет), у которых при объективном, лабораторном, инструментальном обследовании патологических отклонений со стороны сердечно-сосудистой и других систем выявлено не было. Группа здоровых сопоставима по полу и возрасту с группой пациентов с АГ.

Клиническое обследование включало сбор жалоб, анамнеза, объективное обследование, оценка антропометрических данных, лабораторные методы (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с оценкой уровня мочевины, креатинина, глюкозы, общего холестерина и липидного спектра, общего белка, общего билирубина, аланиновой и аспарагиновой трансаминаз), инструментальные методы исследования (электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки, эхокардиография).

КЖ исследовалось с помощью русской версии общего опросника RAND-36, разработанного в 1992 г. в США – SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey) [19]. Вопросник SF-36 включал 36 вопросов, подразделенных на 8 шкал здоровья: 1. ФФ – физическое функционирование. 2. РФ – ролевое функционирование. 3. ТБ – телесная боль. 4. ОЗ – общее здоровье. 5. Ж – жизнеспособность. 6. СФ – социальное функционирование. 7. ЭФ – эмоциональное функционирование. 8. ПЗ – психологическое здоровье. Шкалы группировались в два интегральных показателя: физический компонент здоровья (ФКЗ) (шкалы ФФ, РФ, ТБ, ОЗ) и психологический компонент здоровья (ПКЗ) (шкалы Ж, СФ, ЭФ, ПЗ).

У человека с сохраненными функциями, довольного всеми сторонами своей жизни, интегральный показатель КЖ равен 100% или приближается к этому уровню: незначительное снижение КЖ – до 75%, умеренное снижение – до 50%, значительное – до 25%, резко выраженное – ниже 25%.

Личностная и реактивная тревожность определялись с помощью опросника Спилберга-Ханина (1978), состоящего из 40

вопросов [20]. Испытуемый отвечал на вопросы, указав, как он себя чувствует в данный момент (реактивная тревожность) и как он себя чувствует обычно (личностная тревожность). На каждый вопрос возможны 4 варианта ответа по степени интенсивности реактивной тревожности и по частоте выраженной личностной тревожности. Показатели варьируют от 20 (минимальное значение) до 80 баллов (максимальное значение). Низкий уровень тревожности отмечали при результате до 30 баллов; умеренный – 31-45 баллов; высокий – 46 баллов и более.

Оценка качества жизни и уровня тревожности пациентов проводилась на момент поступления, при выписке из стационара (7-15 день).

Пациенты получали ингибиторы иАПФ (эналаприл 10-40 мг/сутки, лизиноприл 10-20 мг/сутки), блокаторы кальциевых каналов (амлодипин 5-10 мг/сутки), диуретики (гидрохлортиазид 25-50 мг/сутки, индап 2,5 мг/сутки), β -адреноблокаторы (метопролол 25-50 мг/сутки, бисопролол 2,5-10 мг/сутки), блокаторы ангиотензиновых рецепторов (лозартан 50-100 мг/сутки), а также комбинации антигипертензивных средств - эналаприл (10-40 мг/сутки) + гидрохлортиазид (25-50 мг/сутки); лизиноприл (10-20 мг/сут.) + гидрохлортиазид (25-50 мг/сут.); эналаприл (10-40 мг/сут.) + амлодипин (5-10 мг/сут.); эналаприл (10-40 мг/сут.) + метопролол (25-50 мг/сут.); лизиноприл (10-20 мг/сут.) + метопролол (25-50 мг/сут.); эналаприл (10-40 мг/сут.) + метопролол (25-50 мг/сут.) + гидрохлортиазид (25 мг/сут.); эналаприл (10-20 мг/сут.) + амлодипин (5-10 мг/сут.) + гидрохлортиазид (25 мг/сут.); лозартан (50-100 мг/сутки) + гидрохлортиазид (25-50 мг/сут.).

Одно антигипертензивное средство получали 8,0% пациентов, комбинированную терапию двумя препаратами – 35,7%, тремя – 45,7%, комбинированную терапию с использованием четырех и более препаратов – 10,1%.

Период наблюдения составил $13,1 \pm 1,8$ месяцев. Оценка исходов и числа различных событий за период наблюдения включала регистрацию количества транзиторных ишемических атак, инсультов, нестабильных стенокардий, инфарктов миокарда (ИМ),

пароксизмов фибрилляции предсердий, летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), количества вызовов скорой медицинской помощи (СМП), госпитализаций в кардиологическое отделение, обращений в поликлинику по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в течение периода наблюдения.

Регистрация событий произведена путем анализа медицинской документации (амбулаторные карты, статистические талоны, талоны скорой помощи, истории болезни, журналы регистрации умерших, протоколы патологоанатомических вскрытий, справки о смерти) в течение указанного периода наблюдения, а также опроса пациентов по телефону и/или при самостоятельном их визите.

Статистический анализ проводили при помощи пакета статистических программ STATISTICA 8.0. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

Результаты и обсуждение

Длительность артериальной гипертензии составила от 1 месяца до 35 лет, в среднем $10,7 \pm 7,1$ лет. В начале обследования средний уровень систолического АД (САД) был $182,5 \pm 20,9$ мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) – $103,7 \pm 9,2$ мм рт.ст. После стационарного лечения наблюдалось статистически значимое снижение САД до $124,9 \pm 6,3$ мм рт.ст., ДАД – до $80,3 \pm 1,5$ мм рт.ст. Це-

левой уровень артериального давления был достигнут у 87,4% пациентов.

Средний уровень холестерина в сыворотке крови у пациентов с АГ составил $6,5 \pm 1,0$ ммоль/л, триглицеридов – $2,2 \pm 1,15$ ммоль/л, ЛПНП – $4,1 \pm 0,8$ ммоль/л, ЛПВП – $1,4 \pm 0,3$ ммоль/л, что достоверно отличалось по сравнению с аналогичными показателями в группе практически здоровых людей ($p < 0,05$).

У 41,1% пациентов по данным ЭКГ, эхокардиографии или рентгенографии была обнаружена гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ).

У пациентов с АГ как в 1 так и 7-15 сутки отмечалось достоверное снижение как физического, так и психического здоровья в сравнении с контрольной группой (табл. 1). Самые низкие показатели отмечены по шкалам ролевого и эмоционального функционирования.

На 10-15 сутки обследования не обнаружено статистически значимых изменений в КЖ у пациентов с АГ, что возможно связано с недостаточной длительностью наблюдения.

Выраженное снижение качества жизни (ниже 25%) по шкалам ФКЗ и ПКЗ соответственно было у 8,3% и 6,7% пациентов с АГ. Снижение качества жизни до 26-50% было у 38,6% пациентов по шкале ФКЗ и 37,2% - по шкале ПКЗ, что достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Частота встречаемости незначительного снижения (76-100%)

Таблица 1 – Уровень качества жизни у здоровых и пациентов с артериальной гипертензией

Показатели	КЖ пациентов с АГ в 1 сутки обследования, % $M \pm SD$	КЖ пациентов с АГ на 10-15 сутки обследования, % $M \pm SD$	КЖ в контрольной группе, % $M \pm SD$
ФФ	$67,6 \pm 20,5^*$	$71,1 \pm 19,1^*$	$85,0 \pm 11,9$
РФ	$37,8 \pm 35,0$	$45,5 \pm 40,9^*$	$72,2 \pm 27,9$
ТБ	$58,8 \pm 21,6^*$	$57,1 \pm 17,8^*$	$78,2 \pm 18,5$
ОЗ	$51,8 \pm 12,6^*$	$52,5 \pm 13,2^*$	$61,7 \pm 8,6$
Ж	$51,0 \pm 15,2^*$	$55,9 \pm 19,1^*$	$66,9 \pm 9,7$
СФ	$64,4 \pm 17,4^*$	$65,9 \pm 16,5^*$	$86,6 \pm 10,4$
ЭФ	$43,3 \pm 32,4^*$	$46,9 \pm 37,3^*$	$71,6 \pm 27,3$
ПЗ	$58,1 \pm 14,6^*$	$59,8 \pm 15,9^*$	$71,3 \pm 12,1$
ФКЗ	$53,9 \pm 15,9^*$	$56,5 \pm 16,4^*$	$74,3 \pm 11,8$
ПКЗ	$55,7 \pm 16,9^*$	$57,2 \pm 19,3^*$	$74,1 \pm 12,6$

Примечание: * - достоверное отличие показателя в сравнении с контрольной группой; ($p < 0,05$).

КЖ выше у здоровых лиц, чем у пациентов с АГ ($p < 0,05$).

Уровень реактивной и личностной тревожности имел обратную корреляцию с физическим компонентом здоровья (соответственно $r = -0,3$; $r = -0,41$; $p < 0,05$) и психическим компонентом здоровья (соответственно $r = -0,46$; $r = -0,58$; $p < 0,05$).

Число неблагоприятных событий оценили у 164 пациентов с АГ. В течение периода наблюдения зарегистрированы 6 инфарктов миокарда, 2 инсульта, 8 пароксизмов фибрилляции предсердий, 1 нестабильная стенокардия. Число вызовов СМП – 132, госпитализаций в кардиологическое отделение – 67, обращений в поликлинику по поводу ССЗ – 256. Случаи летальных исходов от ССЗ, транзиторные ишемические атаки не зарегистрированы.

В таблице 2 показано число неблагоприятных событий в течение периода наблюдения у пациентов при различных уровнях качества жизни.

Таким образом, при выраженном снижении физического и психического компонента здоровья ниже 25% в течение периода наблюдения отмечается достоверно больше обращений в поликлинику по поводу сердеч-

но-сосудистых заболеваний, госпитализаций в кардиологическое отделение, вызовов СМП, а также суммарное число неблагоприятных событий (обращения в поликлинику + госпитализации + вызовы СМП + пароксизмы аритмии + инсульты + инфаркты миокарда) ($p < 0,05$), чем при незначительном снижении этих показателей (76-100%).

Относительный риск суммарного числа неблагоприятных событий (обращения в поликлинику + госпитализации + вызовы СМП + пароксизмы аритмии + инсульты + ИМ) был в 3,8 (ДИ 1,9 – 7,5) раза выше у пациентов с ФКЗ ниже 25%, чем у пациентов с ФКЗ 76-100%.

Относительный риск суммарного числа неблагоприятных событий у пациентов с ПКЗ ниже 25% был в 5,4 (ДИ 2,3 – 12,4) раза выше, чем у пациентов с ПКЗ 76-100%.

Отмечалась статически значимая отрицательная корреляция между суммой сердечно-сосудистых осложнений (ИМ+ОНМК+пароксизмы аритмии) и уровнем ФКЗ и ПКЗ (соответственно $r = -0,23$; $r = -0,14$; $p < 0,05$), свидетельствующая о снижении качества жизни при развитии ССО.

Высокий уровень реактивной тревожности зарегистрирован у 43,2% пациентов, у

Таблица 2 – Число неблагоприятных событий у пациентов с различным уровнем качества жизни

Показатели	Физический компонент здоровья, %				Психический компонент здоровья, %			
	< 25 n=17	26-50 n=56	51-75 n=61	76-100 n=30	<25 n=11	26-50 n=54	51-75 n=67	76-100 n=32
Обращения в поликлинику	59	102	60*^	35*	38	96	105◇	17◇§¥
Госпитализации	9	31	20	7*	4	26	33	4§¥
Вызовы СМП	43	36*	42*	11*	5	60	61	6§¥
Пароксизмы аритмии	2	4	2	0	2	2	4	0
Нестабильные стенокардии	0	1	0	0	0	1	0	0
Инсульты	1	1	0	0	1	0	1	0
ИМ	2	3	0	1	2	3	1	0
Суммарное число событий	116	178*	124*	54*	50	190	205	27◇§¥

Примечание: статистически значимые различия ($p < 0,05$) показателя в сравнении с физическим компонентом здоровья: * - <25%; ^ - 26-50%; с психическим компонентом здоровья: ◇ - <25%; § - 26-50%; ¥ - 51-75%.

52,6% пациентов определен средний уровень тревожности, у 4,2% - низкий уровень.

Высокий уровень личностной тревожности зарегистрирован у 54,8% пациентов, средний уровень – у 43,8% пациентов, низкий уровень – у 1,4%.

Частота встречаемости низкого уровня реактивной и личностной тревожности достоверно выше в контрольной группе, а частота высокого уровня как реактивной, так и личностной тревожности достоверно выше у пациентов с АГ ($p < 0,05$).

У пациентов с АГ уровни реактивной и личностной тревожности достоверно выше, чем в контрольной группе (соответственно: уровень РТ – $40,2 \pm 3,2$ и $36,7 \pm 2,5$ баллов; уровень ЛТ – $40,6 \pm 2,7$ и $38,7 \pm 5,7$ баллов) ($p < 0,05$).

Число различных событий в течение периода наблюдения при различном уровне реактивной и личностной тревожности у пациентов с АГ показано в таблице 3.

При высоком уровне личностной и реактивной тревожности было достоверно больше обращений в поликлинику и суммарное число неблагоприятных событий (обращения в поликлинику + госпитализации + вызовы СМП + пароксизмы аритмии

+ инсульты + ИМ), чем при низком уровне ($p < 0,05$).

Относительный риск суммарного числа неблагоприятных событий (обращения в поликлинику + госпитализации + вызовы СМП + пароксизмы аритмии + инсульты + ИМ) был в 2,4 (ДИ 1,0 – 5,0) раза выше у пациентов с высоким уровнем реактивной тревожности, чем с низким уровнем.

Относительный риск суммарного числа неблагоприятных событий был в 10,8 (ДИ 3,1 – 37,3) раза выше у пациентов с высоким уровнем личностной тревожности, чем с низким уровнем.

Проанализировано число неблагоприятных событий у пациентов с умеренным снижением КЖ и средним уровнем РТ и ЛТ в сравнении с пациентами с выраженным снижением КЖ и высоким уровнем РТ и ЛТ (табл. 4).

Определено, что у пациентов с АГ при значительном снижении ФКЗ и ПКЗ (25-50%) и высоком уровне личностной или реактивной тревожности статистически значимо больше суммарное число неблагоприятных событий в течение периода наблюдения, чем у пациентов при незначительном снижении КЖ (до 75%) и среднем уровне тревожности

Таблица 3 – Число неблагоприятных событий у пациентов с артериальной гипертензией при различном уровне тревожности

Показатели	Уровень реактивной тревожности			Уровень личностной тревожности		
	низкий n=12	средний n=56	высокий n=41	низкий n=8	средний n=47	высокий n=54
Обращения в поликлинику	14	95	122*^	1	56#	164#¥
Госпитализации	4	21	28	1	21	32
Вызовы СМП	8	60	52	1	24	91#¥
Пароксизмы аритмии	0	3	3	1	2	3
Нестабильные стенокардии	0	1	0	0	1	0
Инсульты	0	1	1	0	1	1
Инфаркты миокарда	0	1	2	0	1	2
Суммарное число	26	182	209*	4	106#	293#¥

Примечание: статистически значимые различия ($p < 0,05$) показателя в сравнении * - с низким уровнем реактивной тревожности; ^ - со средним уровнем реактивной тревожности; # - с низким уровнем личностной тревожности; ¥ - со средним уровнем личностной тревожности.

Таблица 4 – Число неблагоприятных событий у пациентов с АГ при различном уровне качества жизни и тревожности

Показатели	ФКЗ 51-75%		ФКЗ 26-50%		ПКЗ 51-75%		ПКЗ 26-50%	
	Средний уровень тревожности		Высокий уровень тревожности		Средний уровень тревожности		Высокий уровень тревожности	
	РТ n=16	ЛТ n=15	РТ n=16	ЛТ n=20	РТ n=27	ЛТ n=30	РТ n=12	ЛТ n=17
Обращения в поликлинику	20	26	48*	72	38	32	31	45¥
Госпитализации	8	10	17	21	10	10	11	11
Вызовы СМП	13	16	23	57^	11	16	14#	46¥
Пароксизмы аритмии	0	1	2	2	1	1	2	1
Инсульты	0	0	2	2	1	1	0	0
Инфаркты миокарда	0	0	1	1	1	1	1	1
Суммарное число событий	42	54	93*	155^	62	61	59#	104¥

Примечание: статистически значимые различия ($p < 0,05$) показателя в сравнении * - со средним уровнем РТ и ФКЗ 51-75%; ^ - со средним уровнем ЛТ и ФКЗ 51-75%; # - со средним уровнем РТ и ПКЗ 51-75%; ¥ - со средним уровнем ЛТ и ПКЗ 51-75%.

($p < 0,05$). При высоком уровне личностной тревожности и уровне ФКЗ и ПКЗ 25-50% достоверно больше вызовов СМП, а при высоком уровне реактивной тревожности – обращений в поликлинику ($p < 0,05$).

Относительный риск суммарного числа неблагоприятных событий (обращения в поликлинику + госпитализации + вызовы СМП + пароксизмы аритмии + инсульты + ИМ) у пациентов с ФКЗ 26-50% и высоким уровнем реактивной или личностной тревожности был соответственно в 2,4 (ДИ 1,1 – 5,7) раза и в 2,2 (ДИ 1,0 – 4,5) выше в сравнении с пациентами с ФКЗ 51-75% и средним уровнем реактивной и личностной тревожности.

Определено, что относительный риск суммарного числа неблагоприятных событий у пациентов с ПКЗ 26-50% и высоким уровнем реактивной или личностной тревожности был соответственно в 2,1 (ДИ 1,0 – 4,6) раза и в 3,0 (ДИ 1,5 – 5,9) выше в сравнении с пациентами с ПКЗ 51-75% и средним уровнем реактивной и личностной тревожности.

Выделены факторы, статистически значимо коррелирующие с суммарным числом

неблагоприятных событий (обращения в поликлинику + госпитализации + вызовы СМП + пароксизмы аритмии + инсульты + ИМ) в течение периода наблюдения: длительность артериальной гипертензии ($r = 0,37$; $p < 0,05$), уровень мочевины и креатинина (соответственно $r = 0,32$ и $r = 0,43$; $p < 0,05$), уровень реактивной и личностной тревожности (соответственно $r = 0,47$ и $r = 0,45$; $p < 0,05$), физический и психический компонент здоровья (соответственно $r = -0,52$; $r = -0,62$; $p < 0,05$).

Таким образом, риск развития неблагоприятных событий был достоверно повышен у пациентов с артериальной гипертензией II степени при физическом и психическом компонентах здоровья ниже 25%, уровнях реактивной и личностной тревожности выше 46 баллов, либо сочетании физического или психического компонента здоровья 25-50% и уровня реактивной или личностной тревожности выше 46 баллов.

Заключение

1. Качество жизни пациентов с артериальной гипертензией значительно ниже, чем практически здоровых лиц.

2. У 43,0% пациентов с артериальной гипертензией зарегистрирован высокий уровень реактивной тревожности, у 54,4% – высокий уровень личностной тревожности. Высокий уровень как реактивной, так и личностной тревожности статистически чаще встречается у пациентов с артериальной гипертензией, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

3. Суммарное число неблагоприятных событий у пациентов с артериальной гипертензией II степени было больше у пациентов с высоким уровнем реактивной и личностной тревожности (более 45 баллов) или выраженным (ниже 25%) снижением физического или психического качества жизни. Одновременное снижение физического или психического качества жизни до 26-50% и повышение уровня реактивной или личностной тревожности до 46 баллов и более также ассоциировано с повышением риска суммарного числа неблагоприятных событий.

Литература

1. Агеев, Ф. Т. Распространенность артериальной гипертонии в Европейской части Российской Федерации. Данные исследования ЭПОХА, 2003 / Ф. Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2004. – № 11. – С. 50-53.
2. Оганов, Р. Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний - реальный путь улучшения демографической ситуации в России / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Кардиология. – 2007. – № 1. – С. 4-7.
3. Beever, D. G. ABC of hypertension / D. G. Beever, G. Y. N. Lip, E. O'Brien. – BMG Books, 2007. – 88 p.
4. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова ; под ред. акад. РАМН Ю. Л. Шевченко. – М. : ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. – 320 с.
5. What quality of life? The WHOQOL Group. World Health Organization Quality of Life Assessment // World Health Forum. – 1996. – Vol. 17, N 4. – P. 354-356.
6. Profile and predictor of health related quality of life among hypertensive patients in south western Nigeria / M. O. Ogunlana [et al.] // BMC Cardiovascular Disorders. – 2009. – N 9. – P. 25.
7. Garko, B. Sexual dysfunction in hypertensive patients: implication for therapy / B. Garko, M. O. Ogunlana, S. S. Danbauchi // Annals of African Medicine. – 2005. – Vol. 4, N 2. – P. 46-51.
8. Качество жизни больных с начальной стадией гипертонической болезни / А. В. Бурсиков [и др.] // Клиническая медицина. – 2004. – № 7. – С. 20-22.
9. Gusmao, J. L. Health-Related Quality of Life and Blood Pressure Control in Hypertensive Patients with and without Complications / J. L. Gusmao, D. Jr. Mion, A. M. Pierin // Clinics. – 2009. – Vol. 64, N 7. – P. 619-628.
10. Diabetes mellitus and hypertension have comparable adverse effects on health-related quality of life / T. Poljicanin [et al.] // BMC Public Health. – 2010 Jan. – Vol. 10. – P. 12.
11. Глезер, М. Г. Качество жизни у мужчин и женщин с артериальной гипертонией. Результаты программы БОЛЕРО / М. Г. Глезер, Р. Т. Сайгитов // Проблемы женского здоровья. – 2008. – № 1. – С. 15-21.
12. Юрлова, С. В. Оценка качества жизни больных гипертонической болезнью / С. В. Юрлова, Л. Е. Кривенко // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2007. – № 2. – P. 48-51.
13. Артериальная гипертония и качество жизни (тревога, депрессия, когниция) / С. И. Дроздецкий [и др.] // Медицинский альманах. – 2011. – № 3. – С. 48-50.
14. Петрова, Н. Н. Личностные и клинические факторы качества жизни у пожилых больных с коморбидными депрессивными и сердечно-сосудистыми расстройствами / Н. Н. Петрова, Е. В. Красавина, Л. С. Круглов // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 11, Медицина. – 2006. – Вып. 3. – С. 16-22.
15. Депрессия и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС / Р. Г. Оганов [и др.] // Кардиология. – 2004. – № 1. – С. 48-54.
16. Бурячковская, Л. И. Влияние депрессивных расстройств на развитие и исход сердечно-сосудистых заболеваний / Л. И. Бурячковская, Е. О. Полякова, А. Б. Сумароков // Терапевтический архив. – 2006. – № 11. – С. 87-92.
17. Cardiovascular disorders and depression: a review of epidemiological and possible etiological data / L. Peter [et al.] // Neuropsychopharmacol Hung. – 2008 May. – Vol. 10, N 2. – P. 81-90.
18. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии : национал. клин. рек. / Белорусское научное общество кардиологов. – Минск, 2010. – 52 с.
19. Ware, J. E. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection / J. E. Ware, C. D. Sherbourne //

- Medical Care. – 1992. – Vol. 30, N 6. – P. 473-483.
20. Reips, U.-D. Interval level measurement with visual analogue scales in Internet-based research: VAS Generator / U.-D. Reips, F. Funke // Behavior Research Methods. – 2008 Aug. – Vol. 40, N 3. – P. 699-704.
21. Ханин, Ю. Л. Краткое руководство к применению теста реактивной и личностной тревоги Ч. Д. Спилбергера / Ю. Л. Ханин. – Л. : Медицина, 1976. – 18 с.

*Поступила 22.09.2014 г.
Принята в печать 07.10.2014 г.*

Сведения об авторах:

Козловский В.И. - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
Симанович А.В. - аспирант кафедры факультетской терапии 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 факультетской терапии. Тел. моб.: +375 (29) 749-25-51 – Симанович Анна Валерьевна.

© КОСИНЕЦ В.А., 2014

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ГНОЙНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

КОСИНЕЦ В.А.

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

Резюме.

В статье представлен обзор данных литературы, а также результатов собственных исследований по проблеме лечения пациентов с распространенным перитонитом. Несмотря на достижения современной медицины, перитонит по-прежнему занимает одну из лидирующих позиций актуальности в абдоминальной хирургии. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования способствовали разработке фундаментальных принципов лечения данного заболевания, которые позволили перестать считать исход перитонита неизбежно летальным. Тем не менее, согласно современным литературным данным, летальность при распространенном гнойном перитоните колеблется в широких пределах от 9,79 до 84% и в среднем составляет 38,6-45%, что, по-прежнему, свидетельствует об отсутствии единого эффективного комплексного подхода при его лечении. В статье рассмотрены значимые звенья заболевания, а также возможные пути воздействия на них. Акцентировано внимание на важности изучения фундаментальных причин развития патологических каскадных изменений в организме при перитоните и необходимости применения с целью их устранения комплекса разнонаправленных методов.

Ключевые слова: распространенный гнойный перитонит, биоэнергетические процессы, янтарная кислота, липид-транспортная система, омега-3-жирные кислоты, иммунотерапия, интерлейкин-2.

Abstract.

In this article the review of literature data and also the results of our own researches on the problem of treatment of patients with generalized peritonitis is presented. Despite the achievements of modern medicine, peritonitis still occupies one of the leading positions in regard to its relevance in abdominal surgery. Numerous pilot and clinical trials promoted the development of fundamental principles of this disease treatment which allowed to cease considering peritonitis outcome to be inevitably lethal. Nevertheless, according to modern literature data, the lethality in generalized purulent peritonitis widely ranges from 9,79 to 84% and averages 38,6-45% which, still, testifies to the lack of a uniform effective integrated approach to its treatment. In the article significant links of the disease and also possible ways of impact on them are considered. The attention is focused on the importance of studying the fundamental reasons of the development of pathological cascade changes in an organism in peritonitis and the necessity of complex application of multidirectional methods for the purpose of their elimination.

Key words: generalized purulent peritonitis, bioenergetic processes, amber acid, lipid-transport system, omega-3-fatty acids, immunotherapy, interleukin-2.

Несмотря на постоянное совершенствование хирургических технологий, методов интенсивной терапии, достигнутые успехи в создании новых антибактериальных препаратов, летальность при распространенном гнойном перитоните остается стабильно высокой и колеблется в весьма широком диапазоне [1, 2, 3]. Во многом причиной этому является тяжелое

течение перитонита, обусловленное стремительной каскадно прогрессирующей системной воспалительной реакцией и развитием полиорганной недостаточности. У значительной части пациентов заболевание протекает в клинических вариантах абдоминального сепсиса и инфекционно-токсического шока.

Комплексное лечение данного заболева-

ния должно быть сопоставимо с масштабами патологических изменений, происходящих в организме и опережать их. Генерализация инфекции является наиболее тяжелым осложнением, неблагоприятным прогностическим признаком и причиной высокого процента случаев летальных исходов. В условиях развития системной воспалительной реакции, абдоминального сепсиса адекватность и полнота хирургического вмешательства, рациональная антибактериальная терапия, к сожалению, не всегда являются залогом успеха [4-11].

Ведущую роль в развитии полиорганной дисфункции при распространенном гнойном перитоните играет синдром энтеральной недостаточности, ключевым патогенетическим звеном которого является парез кишечника [2, 12-20]. Снижение барьерной функции кишечной стенки и утрата колонизационной резистентности приводят к развитию неконтролируемых процессов системной воспалительной реакции и эндогенной интоксикации. Проксимальная транслокация микрофлоры с заселением несвойственных зон кишечника, увеличение внутрипросветного давления, ишемия и застойные явления в кишечной стенке способствуют проникновению микроорганизмов и токсинов через микроциркуляторное русло в системный кровоток с генерализацией и вовлечением в воспалительный процесс всех органов и систем организма [8, 21, 22].

Для распространенного гнойного перитонита характерно раннее развитие энтеральной недостаточности. Об этом свидетельствуют структурные изменения в стенке тонкой кишки уже через 6 часов после введения в брюшную полость аэробно-анаэробной культуры *E. coli* и *V. fragilis*. Расстройство крово- и лимфообращения, деструктивные повреждения ворсин слизистой оболочки являются предпосылкой к транслокации микрофлоры кишечника в системный кровоток, а дистрофические и некротические изменения в мышечной оболочке – к нарушению перистальтики тонкой кишки [23].

Одной из причин нарушения двигательной функции кишечника является гиперкатаболический сдвиг обменных процессов в условиях эндогенной интоксикации и гипоксии [4, 10, 11, 17].

Проведенные нами экспериментальные и клинические исследования показали, что

развитие распространенного гнойного перитонита сопровождается значительным снижением функциональной активности митохондрий мышечной оболочки тонкой кишки [24]. Выраженное нарушение сопряжения процессов дыхания и окислительного фосфорилирования следует расценивать как глубокие повреждения элементов дыхательной цепи и мембранной структуры митохондрий. Следствием разобщения процесса окислительного фосфорилирования является резкое снижение образования макроэргических фосфорных соединений, что ведет к энергетическому «голоду» - одному из ключевых звеньев в патологическом круге нарушения моторной функции кишечника и прогрессирования энтеральной недостаточности.

Использование в послеоперационном периоде метаболических препаратов на основе янтарной кислоты («Реамберин», «Цитофлавин») при распространенном гнойном перитоните показало высокую эффективность их воздействия на функциональную активность митохондрий мышечной оболочки тонкой кишки и образование АТФ. Как следствие, существенно увеличивался электрический потенциал и ритмичность сокращений тонкой кишки [24, 25].

Важным составляющим интенсивной терапии послеоперационного периода пациентов с распространенным гнойным перитонитом является парентеральное питание [26]. В условиях энтеральной недостаточности данный путь введения фармаконутриентов остается фактически единственным в обеспечении организма энергетическими и пластическими субстратами [2, 19]. Выраженный воспалительный процесс, гиперкатаболический сдвиг метаболических реакций приводят к существенной структурной перестройке внутренних органов [27].

Одна из ключевых ролей в процессе развития полиорганной недостаточности принадлежит дисфункции печени, являющейся важнейшим катаболическим центром и детоксикационным барьером, запас прочности которого во многом определяет эффективность борьбы с инфекцией.

Уже через 6 часов после инициации перитонита в эксперименте отмечаются существенные гемодинамические изменения, интерстициальный отек, диффузная нейтрофильная

воспалительная инфильтрация паренхимы печени, что указывает на стремительное формирование несостоятельности ее барьерно-детоксикационной функции с генерализацией воспалительного процесса. Деструктивные изменения митохондриального аппарата свидетельствуют о дефиците обеспечения клеток энергией макроэргических соединений и возможном запуске процесса апоптоза. Нарастание деструктивных изменений через сутки после оперативного вмешательства определяет важность раннего начала проведения мероприятий, направленных на коррекцию патологических изменений в ткани печени и предотвращение негативной тенденции развития печеночной дисфункции [27].

Жирные кислоты служат материалом для построения мембран клеток, синтеза гормонов, а также оказывают влияние на продукцию про- и противовоспалительных факторов, таких как простагландины и лейкотриены [28, 29]. Особое значение принадлежит группе полиненасыщенных жирных кислот, обладающих высокой биологической активностью. Омега-3-жирные кислоты, к которым относятся эйкозапентановая и докозогексаеновая, являются важными компонентами фосфолипидов всех клеточных мембран. Изменения в составе мембраны влияют на ее текучесть и такие функции, как ферментная активность, передача импульсов и работа рецепторов. Полиненасыщенные жирные кислоты также являются предшественниками для синтеза липидных медиаторов, которые регулируют ряд физиологических процессов [29]. Механизм противовоспалительного действия омега-3 жирных кислот связан с их способностью конкурентно взаимодействовать с арахидоновой кислотой при циклооксигеназном пути синтеза медиаторов липидного происхождения (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены и др.). Также данные соединения ингибируют синтез провоспалительных цитокинов TNF и IL-1 [30, 31].

В настоящее время в терапии критических состояний широко применяются жировые эмульсии на основе соевого масла (Интралипид, Липовенон). Однако высокое содержание в данных препаратах триацилглицеридов обуславливает увеличение активности липолитических ферментов и определяет их основную направленность как энергетиче-

ских субстратов. Это обстоятельство может иметь негативное значение при генерализованных инфекциях, так как приводит к дополнительной метаболической нагрузке на организм. Кроме того, применение жирных кислот исключительно в качестве источника энергии не всегда целесообразно, поскольку при генерализованном воспалении отмечены значительные повреждения мембран митохондрий и, как следствие, разобщение тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, развивается выраженное гипогенергетическое состояние [24]. Добавление субстратов окисления в таких ситуациях способно нанести больше вреда, чем принести пользы, так как может способствовать активации перекисного окисления липидов и порождению патологического круга повреждения мембран митохондрий.

В экспериментальных исследованиях нами было установлено, что препарат «Омегавен», содержащий омега-3-жирные кислоты, оказывает эффективное положительное воздействие на белково-липидные соотношения и фосфолипидный спектр митохондрий печени при распространенном гнойном перитоните. Действие препарата связано со снижением процентного содержания в спектре фосфолипидов митохондрий лизофосфатидов, увеличением уровня полиглицерофосфатидов и кардиолипина, что, возможно, способствует сохранению осмотической устойчивости митохондрий, препятствует разобщению окислительного фосфорилирования и гиперактивации перекисного окисления липидов [32].

«Омегавен» предотвращает снижение содержания общего количества фосфолипидов в мембранах митохондрий, что совместно с ростом содержания белка также указывает на высокие протективные свойства препарата, которые позволяют сохранить функциональный потенциал митохондрий печени в условиях распространенного гнойного перитонита [32].

В послеоперационном периоде при экспериментальном распространенном гнойном перитоните препарат способствовал восстановлению структуры тонкой кишки, печени и сердца, снижению выраженности воспаления, препятствовал развитию дистрофических и некротических изменений [33].

Применение в комплексном лечении пациентов с распространенным гнойным пе-

ритонитом «Омегавена» достоверно снижало негативное влияние воспалительного процесса на состояние липид-транспортной системы и липидный состав липопротеинов высокой плотности, не допускало глубоких патологических изменений, способствуя их восстановлению на 5-е сутки послеоперационного периода, что оказывало положительное влияние на клиническое течение послеоперационного периода и исход заболевания [34].

Развитие абдоминального сепсиса с массивной бактериальной токсемией и антигенной гиперстимуляцией системы иммунитета, оперативное вмешательство, антимикробная терапия способствуют развитию комбинированного вторичного иммунодефицита [5, 35, 36, 37, 38, 39].

Важным звеном в патогенезе иммунной дисфункции является дефицит эндогенного ИЛ-2 [37, 40, 41]. Этот цитокин, продуцируемый Т-лимфоцитами, является одним из ключевых компонентов общей цитокиновой сети, поскольку участвует в формировании адекватной иммунореактивности [37, 42, 43].

Значительная роль в формировании иммунного ответа организма принадлежит кожному покрову, который в настоящее время характеризуется как периферический орган иммунной системы, обладающий необходимым составом иммунокомпетентных клеток: Т-лимфоцитов, нейтрофилов, макрофагов и эозинофилов, клетки Лангерганса и кератиноциты [44, 45]. Иммунные клетки кожи способны не только более интенсивно, чем клетки крови, реагировать на действие чужеродного агента, но и обладают длительной памятью [46].

Известно, что заместительная иммунотерапия препаратом рекомбинантного ИЛ-2 «Ронколейкин» при распространенном перитоните способствует купированию явлений полиорганной недостаточности и снижению летальности [47, 48]. Описаны внутривенный и подкожный способы введения препарата при перитоните, а также использование с данной целью метода экстракорпоральной иммунофармакотерапии [48, 49, 50].

Оценка влияния рекомбинантного ИЛ-2 на функциональное состояние митоген-индуцированных иммунокомпетентных клеток венозной крови, Пейеровых бляшек, селезенки и периферических лимфатических узлов в условиях экспериментального распространен-

ного гнойного перитонита при внутривенном, подкожном и внутрикожном способах введения показала, что препарат оказывал выраженное иммуностимулирующее действие при внутрикожном введении. Эффект характеризовался повышением функциональной активности мононуклеаров при их стимуляции фитогемагглютинином (ФГА). В крови наблюдалось достоверное, по сравнению с внутривенным и подкожным способами введения, восстановление регуляции миграционных свойств нейтрофильных лейкоцитов под влиянием ФГА-активированных мононуклеарных клеток до значений, полученных у здоровых животных. Данный эффект был наиболее характерен для иммунокомпетентных клеток крови, Пейеровых бляшек и периферических лимфоузлов, но не селезенки [51].

Внутрикожный способ введения препарата рекомбинантного ИЛ-2 способствует оптимизации регуляторного потенциала иммунокомпетентных клеток крови по отношению к миграционным свойствам нейтрофильных гранулоцитов. Применение препарата внутрикожно в комплексном лечении распространенного гнойного перитонита позволяет эффективно корректировать миграционные свойства нейтрофильных лейкоцитов под действием митоген-активированных клеток крови (мононуклеары, моноциты и лимфоциты), по сравнению с контрольной группой, обеспечивая восстановление их регуляторных свойств на 7-10-е сутки послеоперационного периода [52, 53, 54].

Выявленные иммуностимулирующие свойства «Ронколейкина» при внутрикожном введении позволяют в клинической практике лечения перитонита максимально локализовать воспалительную реакцию в брюшной полости, посредством регуляции миграционных свойств нейтрофильных гранулоцитов на ранних этапах воспаления до развития развернутой картины абдоминального сепсиса. Теоретическим обоснованием целесообразности данной методики является присутствие в коже как значительного количества регуляторных иммунокомпетентных клеток, осуществляющих трансдукцию модуляционных сигналов, так и множества лимфатических микрососудов.

Комплексное применение в послеоперационном периоде при лечении пациентов с распространенным гнойным перитонитом им-

мунокоррекции путем внутрикожного введения «Ронколейкина», нормализации биоэнергетических процессов с помощью препарата янтарной кислоты «Цитофлавин», коррекции изменений в липид-транспортной системе с помощью препарата омега-3-жирных кислот «Омегавен» позволило достигнуть снижение летальности с 32,38% до 13,46%.

При этом очевидно, что в изолированном виде ни одно из лечебных мероприятий не является решающим, так как оказывает влияние только на отдельные звенья сложного патогенеза данного заболевания. Таким образом, многогранная проблема лечения пациентов с распространенным гнойным перитонитом по-прежнему весьма актуальна и требует дальнейшего изучения с учетом возможностей современных методов исследования. Улучшение результатов лечения пациентов с распространенным гнойным перитонитом имеет большое не только медицинское, но и социально-экономическое значение.

Литература

1. Гостищев, В. К. Перитонит / В. К. Гостищев, В. П. Сажин, А. Л. Авдовенко. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2002. – 238 с.
2. Савельев, В. С. Абдоминальный сепсис: современная концепция и вопросы классификации / В. С. Савельев [и др.] // *Анналы хирургии*. – 1999. – № 6. – С. 14-18.
3. Шуркалин, Б. К. Гнойный перитонит / Б. К. Шуркалин. – М.: Два Мира Прин, 2000. – 224 с.
4. Гаин, Ю. М. Синдром энтеральной недостаточности при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение / Ю. М. Гаин, С. И. Леонович, С. А. Алексеев. – Молодечно, 2001. – 265 с.
5. Гринев, М. В. Хирургический сепсис / М. В. Гринев, М. И. Громов, В. Е. Комраков. – СПб., 2001. – 315 с.
6. Специальные нутрицевтики в лечении синдрома кишечной недостаточности у больных перитонитом / Н. А. Ефименко [и др.] // *Вестник интенсивной терапии*. – 2005. – № 6. – С. 33-35.
7. Кузин, М. И. Лечение перитонита с полиорганной недостаточностью / М. И. Кузин, С. А. Дадвани, М. И. Сорокина // *Хирургия*. – 1994. – № 5. – С. 8-13.
8. Теплый, В. В. Роль кишечника в развитии полиорганной недостаточности при острой хирургической патологии / В. В. Теплый // *Український медичний журнал*. – 2004. – № 5. – С. 84-92.
9. Bochud, P. Y. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implication for future treatment / P. Y. Bochud, T. Calandra // *BMJ*. – 2003 Feb. – Vol. 326, N 7383. – P. 262-266.
10. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract: catalyst of multiple organ dysfunction syndrome / S. Khinev [et al.] // *Khirurgiiia (Sofiiia)*. – 2000. – Vol. 56, N 2. – P. 20-23.
11. Leaphart, C. L. The gut is a motor of organ system dysfunction / C. L. Leaphart, J. J. 3rd Tepas // *Surgery*. – 2007 May. – Vol. 141, N 5. – P. 563-569.
12. Бурневич, С. З. Энтеральная детоксикация и деконтаминация при распространенном гнойном перитоните: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36 / С. З. Бурневич. – М., 1994. – 16 с.
13. Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии (от теории к практике) / А. С. Ермолов [и др.]. – М.: МедЭкспертПресс, 2005. – 462 с.
14. Роль кишечника в патогенезе синдрома полиорганной дисфункции при распространенном перитоните / И. А. Криворучко [и др.] // *Клініч. хірургія*. – 2000. – № 6. – С. 45-47.
15. Коррекция проявлений синдрома энтеральной недостаточности при распространенном перитоните / Л. А. Лаберко [и др.] // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. – 2004. – № 9. – С. 25-28.
16. Никитенко, В. И. Роль транслокации бактерий в патогенезе хирургической инфекции / В. И. Никитенко, В. В. Захаров, А. В. Бородин // *Хирургия*. – 2001. – № 2. – С. 63-65.
17. Попова, Т. С. Синдром кишечной недостаточности в хирургии / Т. С. Попова, Т. Ш. Томазашвили, А. Е. Шестопапов. – М.: Медицина, 1991. – 240 с.
18. Хрупкин, В. И. Синдром энтеральной недостаточности у больных с распространенным перитонитом: оценка степени тяжести и исхода процесса / В. И. Хрупкин, С. А. Алексеев // *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. – 2004. – Т. 163, № 2. – С. 46-49.
19. Anti-inflammatory properties of omega-3 fatty acids in critical illness: novel mechanisms and an integrative perspective / P. Singer [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2008 Sep. – Vol. 34, N 9. – P. 1580-1592.
20. Deitch, E. A. Bacterial translocation or lymphatic drainage of toxic products from the gut: what is important in human beings / E. A. Deitch // *Surgery*. – 2002 Mar. – Vol. 131, N 3. – P. 241-244.
21. Mortality in murine peritonitis correlates with increased *Escherichia coli* adherence to the intestinal mucosa / P. T. Burch [et al.] // *Am. Surg*.

- 2004 Apr. – Vol. 70, N 4. – P. 333-341.
22. Han, D. W. Intestinal endotoxemia as a pathogenetic mechanism in liver failure / D. W. Han // *World J. Gastroenterol.* – 2002 Dec. – Vol. 8, N 6. – P. 961-965.
 23. Косинец, В. А. Структурные изменения в тонкой кишке при экспериментальном распространенном гнойном перитоните / В. А. Косинец, И. В. Самсонова, Е. Л. Рыжковская // *Новости хирургии.* – 2011. – Т. 19, № 5. – С. 9-16.
 24. Косинец, В. А. Коррекция биоэнергетических процессов в тонкой кишке при экспериментальном распространенном гнойном перитоните / В. А. Косинец // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2012. – Т. 75, № 8. – С. 39-43.
 25. Косинец, В. А. Влияние препарата «Реамберин», содержащего янтарную кислоту, на функциональную активность митохондрий мышечного слоя тонкой кишки при распространенном перитоните / В. А. Косинец // *Новости хирургии.* – 2007. – Т. 15, № 4. – С. 8-15.
 26. Бахман, А. Л. Искусственное питание / А. Л. Бахман. – М. : БИНОМ ; СПб. : Невский диалект, 2001. – 192 с.
 27. Косинец, В. А. Структурные изменения в печени при экспериментальном распространенном гнойном перитоните / В. А. Косинец, И. В. Самсонова, Е. Л. Рыжковская // *Новости хирургии.* – 2011. – Т. 19, № 6. – С. 8-14.
 28. Ленинджер, А. Основы биохимии : в 3 т. Т. 2 / А. Ленинджер. – М. : Медицина, 1985. – 368 с.
 29. Martin, J. M. Omega-3 fatty acids in critical illness / J. M. Martin, R. D. Stapleton // *Nutr. Rev.* – 2010 Sep. – Vol. 68, N 9. – P. 531-541.
 30. Immunonutrition with long-chain fatty acids prevents activation of macrophages in the gut wall / F. Eisner [et al.] // *Gastrointest. Surg.* – 2011 May. – Vol. 15, N 5. – P. 853-859.
 31. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil / G. E. Caughey [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1996 Jan. – Vol. 63, N 1. – P. 116-122.
 32. Косинец, В. А. Влияние препарата «Омегавен» на состояние мембран митохондрий печени при экспериментальном распространенном гнойном перитоните / В. А. Косинец, С. С. Осочук, Н. Н. Яроцкая // *Новости хирургии.* – 2012. – Т. 20, № 1. – С. 10-15.
 33. Гостищев, В. К. Влияние «Омегавена» на структурные изменения внутренних органов при экспериментальном распространенном гнойном перитоните / В. К. Гостищев, В. А. Косинец // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* – 2012. – Т. 5, № 4. – С. 621-627.
 34. Косинец, В. А. Состояние липид-транспортной системы и возможности ее коррекции при распространенном гнойном перитоните / В. А. Косинец // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* – 2012. – № 4. – С. 81-86.
 35. Ефименко, Н. А. Иммунопатогенез и концепция современной иммунотерапии перитонита у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой живота / Н. А. Ефименко, В. Е. Розанов, А. И. Болотников. – М. : АВТОГРАФ, 2008. – 302 с.
 36. Гаин, Ю. М. Иммунный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции : рук. для врачей / Ю. М. Гаин, С. И. Леонович, Н. В. Завада. – Минск : Юнипресс, 2001. – 249 с.
 37. Козлов, В. К. Сепсис: этиология, патогенез, концепция современной иммунотерапии / В. К. Козлов. – Киев : АННА-Т, 2007. – 296 с.
 38. Сачек, М. Г. Иммунологические аспекты хирургической инфекции / М. Г. Сачек, А. Н. Косинец, Г. П. Адаменко. – Витебск, 1994. – 140 с.
 39. Иммунодефицитные состояния / под ред. В. С. Смирнова, И. С. Фрейндлин. – СПб. : Фолиант, 2000. – 568 с.
 40. Козлов, В. К. Иммунопатогенез и цитокиноterapia хирургического сепсиса / В. К. Козлов // *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* – 2002. – № 2. – С. 12-22.
 41. Характеристика некоторых компонентов системной воспалительной реакции у больных с распространенным перитонитом / Ю. А. Чурляев [и др.] // *Анестезиология и реаниматология.* – 2003. – № 2. – С. 31-33.
 42. Atkinns, M. B. Therapeutic applications of Interleukin-2 / M. B. Atkinns, J. W. Mier. – New York : Marcel Dekker, 1993. – P. 389-408.
 43. Sedlacek, H. H. Immune reactions / H. H. Sedlacek, T. Moroy. – Springer-Verlag, 1995. – 581 p.
 44. Кашутин, С. Л. Содержание иммунокомпетентных клеток в коже у практически здоровых людей / С. Л. Кашутин, Л. К. Добродеева // *Медицинская иммунология.* – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 128-129.
 45. Ярилин, А. А. Кожа и иммунная система / А. А. Ярилин // *Косметика и медицина.* – 2001. – № 2. – С. 5-13.
 46. Skin infection generates non-migratory memory CD8+ T(RM) cells providing global skin immunity / X. Jiang [et al.] // *Nature.* – 2012 Feb. – Vol. 483, N 7388. – P. 227-231.
 47. Анисимов, А. Ю. Иммунотерапия Ронколейкином в комплексном лечении больных абдоминальным сепсисом : пособие для врачей / А. Ю. Анисимов. – Казань, 2004. – 28 с.
 48. Роль Ронколейкина (интерлейкина-2) в лече-

- нии перитонита / Н. А. Бубнова [и др.] // Современная многопрофильная клиническая больница: проблемы и перспективы : сб. – СПб. : СПбГМУ, 1995. – С. 35-36.
49. Женило, В. М. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия ронколейкином при лечении больных перитонитом / В. М. Женило, В. К. Кострюков, И. В. Дударев // Вестник интенсивной терапии. – 2010. – № 5. – С. 19-20.
50. Козлов, В. К. Коррекция дисфункций иммунной системы ронколейкином / В. К. Козлов, М. Ф. Лебедев, В. Н. Егорова // TerraMedica. – 2001. – № 2. – С. 12-14.
51. Гостищев, В. К. Иммуностропное действие «Ронколейкина» при различных способах введения в условиях экспериментального распространенного гнойного перитонита / В. К. Гостищев, В. А. Косинец // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т. 5, № 1. – С. 38-46.
52. Косинец, В. А. Изменения в системе иммунитета при распространенном гнойном перитоните и возможности их коррекции / В. А. Косинец // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20, № 3. – С. 36-42.
53. Косинец, В. А. Иммунокоррекция в комплексном лечении распространенного гнойного перитонита / В. А. Косинец // Хирургия. Восточная Европа. – 2012. – № 3. – С. 81-82.
54. Косинец, В. А. Иммунокорректирующая терапия в комплексном лечении распространенного гнойного перитонита / В. А. Косинец // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2012. – № 4. – С. 46-49.

Поступила 28.08.2014 г.

Принята в печать 07.10.2014 г.

Сведения об авторах:

Косинец В.А. – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии 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 госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии. E-mail: vkosinets@yandex.ru – Косинец Владимир Александрович.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

ЛЫСЕНКО И.М., КОСЕНКОВА Е.Г.

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

Резюме.

В настоящее время внутриутробные инфекции широко распространены среди новорожденных по всему миру. Внутриутробные инфекции во многом определяют показатели мертворождаемости, неонатальной и младенческой смертности. В статье представлены данные анализа неонатального периода 247 новорожденных детей. Проведена оценка состояния их здоровья с использованием антропометрических, общеклинических и инструментальных методов исследований. Установлено, что физическое развитие детей с клиническим проявлением внутриутробной инфекции и детей с высокой и средней степенью риска внутриутробного инфицирования достоверно ниже, по сравнению со здоровыми и детьми с низкой степенью риска. Диагноз внутриутробной инфекции подтвержден с помощью оценки показателей белков острой фазы воспаления, полимеразной цепной реакции и показателей плацентарно-пуповинного комплекса. Установлены критерии обязательного и отсроченного назначения антибактериальной терапии.

Ключевые слова: новорожденные, внутриутробная инфекция, белки воспаления.

Abstract.

Nowadays intrauterine infections are widely spread among children all over the world. Intrauterine infections to a large extent influence the indices of stillbirth, neonatal and infantile mortality. The results of neonatal period analysis of 247 newborns are given in this article. Their health condition has been assessed using anthropometric, general clinical and instrumental methods of the investigation. It has been determined that physical development of children with clinical manifestations of intrauterine infections and children with high or moderate risk of intrauterine infections development is statistically lower in comparison with that of healthy children and children with low risk. The diagnosis of intrauterine infections has been confirmed by the evaluation of proteins indices of the acute phase of inflammation, polymerase chain reaction and the values of placental-funic complex. The criteria for the obligatory and delayed administration of antibacterial therapy have been established.

Key words: newborns, intrauterine infection, inflammation proteins.

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в диагностике и лечении перинатальных инфекционно-воспалительных заболеваний, в структуре заболеваемости и смертности детей первого года жизни сохраняется значительный удельный вес пациентов с данной патологией. Это может быть связано как с улучшением диагностики, так и с истинным распространением воздействия различных инфекционных агентов на детский организм [1, 2].

Перинатальные инфекции во многом определяют показатели мертворождаемости, неонатальной и младенческой смертности,

являются одними из наиболее серьезных заболеваний плода и новорожденного [1, 3]. Значимость проблемы обусловлена не только существенными перинатальными потерями, но и тем, что у выживших детей в дальнейшем развиваются различные нарушения в состоянии здоровья. При этом отдаленными последствиями перенесенных перинатальных инфекций являются психо-неврологические, нейро-сенсорные, соматические, эндокринные и другие нарушения, часто приводящие к инвалидизации детей и значительному снижению качества их жизни в целом [3, 4].

В настоящее время разработаны достаточно информативные методы и критерии ранней диагностики инфекций (иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция, ДНК-гибридизация), однако далеко не все учреждения родовспоможения имеют возможность их использовать. Высокий уровень младенческой смертности диктует необходимость разработки доступных критериев ранней диагностики прогнозирования внутриутробных инфекций у новорожденных [5].

Инфекции, специфичные для перинатального периода, имеют большое значение в патогенезе многих патологических состояний, формирующихся в последующие годы жизни детей [6]. При этом можно отметить значение таких изменений, вызванных внутриутробной инфекцией, как формирование мальформации мозга, дисплазии органов, дисфункции систем [7]. Однако у инфицированной матери может родиться и здоровый ребенок, т.е. без каких-либо симптомов заболевания, но проявления, связанные с инфицированием, могут диагностироваться значительно позже. Кроме того, не определены закономерности формирования патологических состояний при внутриутробном инфицировании не только в период новорожденности, но и в более поздние сроки. Вместе с тем, их изучение позволит определить объем медико-педагогических рекомендаций при наблюдении за такими детьми. Исследования, касающиеся изучения отсроченной патологии, единичны [8].

Поэтому целью нашего исследования является разработка и внедрение пошаговой схемы диагностики реализации внутриутробного инфицирования с клинической оценкой состояния здоровья новорожденных из группы риска с учетом патоморфологических изменений пуповинно-плацентарного комплекса матерей для прогнозирования отдаленных последствий неблагоприятного воздействия инфекции.

Методы

Проанализирован преморбидный фон, акушерско-гинекологический анамнез, характер течения беременности и родов 238 женщин и состояние здоровья их 247 новорожденных детей (128 доношенных и 119 недоношенных). Выделено 3 группы детей:

I группа – 76 женщин и рожденных ими 80 новорожденных детей, имеющих клиниче-

ские проявления внутриутробного инфицирования (ИСПП – 46 -57,8%), врожденная пневмония – 21 (26,25)%, врожденный кардит – 2 (2,5%), менингит – 1 (1,25%), сепсис – 1 (1,25%). В эту группу вошли 42 доношенных ребенка и 38 недоношенных детей;

II группа – 79 женщины и дети с высокой и средней степенью риска реализации инфекции (по шкале Гнедько Т.В. от 0 до 20 баллов, по шкале Смирновой О.В. и соавторов от 1 до 9 баллов) – 80 детей (36 доношенных детей и 44 недоношенных новорожденных);

III группа или группа сравнения – 83 женщины и дети с высокой и средней степенью риска реализации инфекции (по шкале Гнедько Т.В. от 0 до 20 баллов, по шкале Смирновой О.В. и соавторов от 1 до 9 баллов) – 87 детей (46 доношенных детей и 41 недоношенный новорожденный).

Проведены следующие диагностические исследования:

- сбор данных анамнеза (оценка данных акушерско-гинекологического и соматического анамнеза матерей);

- оценка состояния ребенка при рождении (оценка по шкале Апгар, масса, длина, окружности головы, груди, оценка неврологического статуса);

- течение раннего неонатального периода;

- лабораторное обследование новорожденных включало: общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов; общий анализ мочи; биохимическое исследование крови (определение общего содержания белка, глюкозы, мочевины, билирубина, определение содержания гаптоглобина, антитромбина III, ферритина, ультрачувствительного С-реактивного белка и свободного железа);

- инструментальные методы исследования: рентгенография органов грудной клетки; электрокардиографическое исследование; ультразвуковое исследование головного мозга, сердца, органов брюшной полости;

- методы специфической диагностики внутриутробных инфекций (бактериологическое обследование, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), иммуноферментный анализ (ИФА).

На каждого пациента заполнялась разработанная нами карта наблюдения, в которой отражались данные анамнеза, клиниче-

ского наблюдения и дополнительных методов обследования.

Методы исследования включали: определение маркеров острой фазы воспаления (гаптоглобин, антитромбин III и С-реактивный белок), морфологический метод, метод полимеразной цепной реакции.

С целью оценки плацентарно-пуповинного комплекса женщин был проведен ретроспективный анализ (макроскопическое и гистологическое исследование) 239 плацентарно-пуповинных комплексов исследуемых групп. Послеродовые плодородные ткани направляли на гистологическое исследование. Морфологическое исследование последов выполнялось по стандартной методике в детском отделении патолого-анатомического бюро г. Витебска.

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием программы Microsoft Office 2003 и STATISTICA v6,0, ROC-анализ с применением программы AtteStat v12.0.5. Статистический анализ полученных результатов исследования включал как параметрические, так и непараметрические методы. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента-Фишера и Манна-Уитни. ROC-анализа с применением программы AtteStat v12.0.5. Отношение шансов (ОШ) в группах и 95% доверительный интервал рассчитывались из четырехпольных таблиц сопряженности для каждого из наблюдений.

Расчет оптимального значения анти-тромбина 3, гаптоглобина, ферритина, С-реактивного белка проводился методом ROC-анализа с применением программы AtteStat v12.0.5.

Результаты и обсуждение

Нами проанализировано состояние здоровья 239 женщин, родивших 247 новорожденных детей. Средний возраст женщин I группы (n=76) - $28,4 \pm 4,85,01$, $M_0 = 28,5$ лет. Экстрагенитальная патология выявлена у 46 из 76 (60,5%) беременных женщин. Наиболее часто встречающиеся заболевания - хронический пиелонефрит, хронический гастрит, нейроциркуляторная дистония, миопия. Экстрагенитальная патология в I группе отмечалась статистически чаще ($\chi^2 = 4,044$, $p < 0,05$), чем в III группе (37 женщин из 83). Наиболее частыми осложнения-

ми беременности явились: аномальное количество околоплодных вод – многоводие 13 из 76 (17,1%) или маловодие 15 из 76 (19,7%), фетоплацентарная недостаточность (ФПН) – 41 из 76 (53,9%), задержка внутриутробного развития (ЗВУР) – 9 из 76 (11,8%), истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) - 13 из 76 (17,1%), угроза преждевременных родов 39 из 76 (51,3%) и преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ) 22 из 76 (28,9%).

Средний возраст женщин II группы (n=79) составил $26 \pm 5,28$, $M_0 = 25$ лет. Экстрагенитальная патология во II группе встречалась чаще – 56,9% ($\chi^2 = 4,146$, $p < 0,05$), чем в группе сравнения (30,9%). Патологическое течение беременности и родов у пациенток II группы встречалось чаще, чем в группе сравнения. У четверти беременных было ПИОВ – 22,7%, аномальное количество околоплодных вод – многоводие 18,9% или маловодие 10,1%, ФПН – 63,3%, ЗВУР – 27,8%, ИЦН - 24%, угроза преждевременных родов - 45,5%.

Таким образом, у беременных женщин I и II группы достоверно чаще прослеживается инфекционный анамнез на фоне более позднего возраста наступления беременности.

Новорожденные дети (n=247) разделены по данным «Американской педиатрической ассоциации» на III группы:

1. 26-33 недели – значительно недоношенные дети;
2. 34-36 недель – почти доношенные дети;
3. 37 недель и более – доношенные.

В зависимости от риска внутриутробного развития и срока гестации в каждой группе выделены 3 подгруппы: I - новорожденные дети, имеющие клинические проявления внутриутробного инфицирования; II - новорожденные с высокой и средней степенью риска развития инфекции; III - здоровые новорожденные, имеющие низкий риск реализации ВУИ. Антропометрические измерения показали, что у детей с внутриутробной инфекцией и сроком гестации 26-33 недели, а также 34-36 недель массоростовой коэффициент был достоверно ниже, чем у здоровых детей с аналогичным сроком ($34,8 \pm 6,1$ и $48,2 \pm 6,7$ соответственно). Массоростовой коэффициент у детей с высоким риском внутриутробного инфицирования статистически ниже ($49,0 \pm 6,1$), чем в группе сравнения.

Первичная оценка витальных функций и степени тяжести асфиксии проводилась

по шкале Апгар в конце 1-ой и 5-ой минуты жизни. Асфиксия умеренная выявлена у 74 (29,95%), тяжелая - у 3 (1,2%) детей. У новорожденных с клиническими проявлениями внутриутробного инфицирования и детей группы высокого риска реализации ВУИ асфиксия встречалась в три раза чаще, чем у детей с низким риском внутриутробного инфицирования, и соответственно эти дети чаще нуждались в искусственной вентиляции легких. При оценке показателей крови выявлено, что у детей I и II группы количество лейкоцитов, процентное содержание нейтрофилов и эозинофилов достоверно больше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

Таким образом, физическое развитие детей с клиническим проявлением внутриутробной инфекции и детей с высокой и средней степенью риска внутриутробного инфицирования достоверно ниже, по сравнению со здоровыми и детьми с низкой степенью риска, а частота рождения в асфиксии, наоборот, в три раза чаще.

В своей работе в целях подтверждения диагноза внутриутробной инфекции мы использовали оценку показателей белков острой фазы воспаления, полимеразную цепную реакцию и показатели плацентарно-пуповинного комплекса.

Нами проведено определение в пуповинной крови антитромбина III, гаптоглобина, С-реактивного белка ультрачувствительного, ферритина, сывороточного железа.

При сравнении показателей белков острой фазы воспаления у детей основной группы (новорожденные с реализованной ВУИ) и детей группы сравнения (табл. 1) можно отметить, что в основной группе имеется тенденция к увеличению гаптоглобина, С-реактивного белка ультрачувствительного, а содержание антитромбина III достоверно выше.

Мы оценили уровни белков острой фазы воспаления и сывороточного железа пуповинной крови у обследованных детей. Однако полученные нами показатели не отражали взаимосвязи с реализацией инфекции, специфичной для перинатального периода. Поэтому мы провели оценку искомых показателей с помощью ROC-анализа.

По результатам ROC-анализа получили характеристическую кривую зависимости

уровня белков острой фазы воспаления (фактор чувствительности) от вероятности реализации инфекции, специфичной для перинатального периода при меньших цифровых значениях белков острой фазы воспаления (ложноположительный результат прогноза или фактор специфичности). Выбор оптимальной «точки разделения» – значение уровня белка острой фазы воспаления, которое обеспечивает максимальные значения чувствительности и специфичности, проводили по точке перегиба кривой (максимально удаленная точка от линии равновероятного прогноза, для которого показатели чувствительности и специфичности равны 50%). Такой подход позволяет оценить прогностическую ценность получаемых положительных и отрицательных результатов при использовании данного диагностического метода. В качестве положительного результата в проведенном исследовании рассматривали реализацию инфекции, специфичной для перинатального периода. На рисунке 1 приведена ROC-кривая в предсказании ИСПП исходя из значений антитромбина III у новорожденных с реализацией и без реализации инфекции. Оптимальной «точкой разделения» для антитромбина III является величина 36,65 мг/л. В этой точке чувствительность равна 52,50%, а специфичность – составила 96,05%. AUC (площадь под кривой) составляет 0,79, что свидетельствует о высокой диагностической эффективности сформированной модели. А, значит, при значениях антитромбина III 36,65 мг/л и более мы можем с высокой степенью достоверности говорить о развитии ИСПП. Аналогичные данные получены в предсказании ИСПП исходя из значений гаптоглобина и СРБ у младенцев с ИСПП и без ее реализации. Оптимальной «точкой разделения» для гаптоглобина является величина 11,93 мг/л. В этой точке чувствительность равна 78,05%, а специфичность – составила 77,63%. AUC (площадь под кривой) составляет 0,78, что свидетельствует о хорошей диагностической эффективности сформированной модели. Соответственно, при значениях гаптоглобина 11,93 мг/л и более мы можем с высокой степенью достоверности говорить о развитии ИСПП. Оптимальной «точкой разделения» для СРБ является величина 0,554 мг/л. В этой точке чувствительность равна 63,89%, а специфичность – 70,77%. AUC (площадь под кривой) составляет 0,7,

Таблица 1 – Сравнительные данные уровня белков острой фазы воспаления и свободного железа пуповинной крови у доношенных и недоношенных новорожденных в исследуемых группах

	ГГ, мг/л, Me (25; 75)	АТ III, мг/л, Me (25; 75)	СРБ, мг/л, Me (25; 75)	СФ, мкг/л, Me (25; 75)	СЖ, мкмоль/л, Me (25; 75)
Дети с клиническим проявлением внутриутробной инфекции					
Доношенные	n=22	n= 21	n= 19	n=13	n= 21
	12,59 [11,05; 13,68]	33,86 [30,37; 40,60]*	0,553 [0,335; 1,548]	206,00 [101,0; 311,0]	24,88 [14,33;27,31]
Недоношенные	n=25	n=25	n=23	n=11	n= 24
	12,59 [12,01; 14,24]	34,79 [28,98; 41,77]	0,700 [0,370; 1,389]	151,00 [61,00; 391,00]	23,73 [20,01;31,6415]
Дети с высокой и средней степенью риска внутриутробного инфицирования					
Доношенные	n= 10	n= 10	n= 8	n= 8	n= 10
	11,29 [11,09;11,71]	26,65 [21,07;32,00]	0,472 [0,293;0,580]	171,00 [58,50;196,00]	19,53 [17,58; 25,42]
Недоношенные	n= 12	n=12	n=9	n=12	n=12
	11,21 [10,52;12,10]	17,00 [10,95; 22,70]	0,437 [0,331; 0,869]	291,00 [191,00; 391,00]	20,82 [16,78; 25,22]
Здоровые и дети с низкой степенью риска внутриутробного инфицирования					
Доношенные	n= 23	n= 23	n= 17	n= 18	n= 23
	11,34 [11,01;11,97]	31,07 [25,72;32,46]	0,331 [0,263; 0,458]	171,00 [71,00;316,00]	19,61 [16,36;25,96]
Недоношенные	n=26	n=26	n=23	n= 30	n= 25
	11,25 [10,39;11,75]	21,07 [17,12;27,12]	0,420 [0,322;0,820]	118,50 [51,00;241,00]	22,45 [16,09;25,83]

Примечание: * – различия статистически значимы по отношению к показателям здоровых детей и с низкой степенью риска внутриутробного инфицирования (p<0,05).

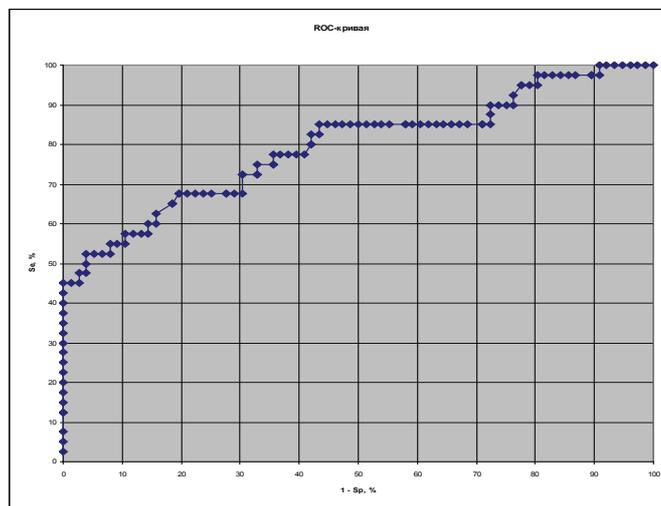


Рисунок 1 – ROC-кривая в предсказании развития ИСПП по значению антитромбина III.

что свидетельствует о хорошей диагностической эффективности сформированной модели. Поэтому при значениях СРБ 0,554 мг/л и более мы можем с высокой степенью достоверности говорить о развитии ИСПП. Не-

смотря на то, что все три вышеприведенных теста обладают высокой чувствительностью, для прогноза реализации ИСПП необходимо определять сразу три показателя (антитромбин III, гаптоглобин и СРБ), что, несомнен-

Таблица 2 – Микробный пейзаж исследований методом полимеразных цепных реакций

Возбудитель	Группы		
	I группа n=43	II группа n=38	III группа n=35
<i>Ureaplasma urealyticum et parvum</i>	8	1	-
<i>Mycoplasma hominis</i>	8	3	1
<i>Chlamydia trachomatis</i>	-	-	-
CMV	6	3	-
HSV 1/2 type	-	2	-
<i>Candida albicans</i>	6	3	2

но, улучшит прогнозную модель. Мы применили данную модель в клинической практике в реализации такой нозологии, как ИСПП. Всем новорожденным (25 человек, 1 группа), у которых уровень хотя бы одного показателя был выше порогового уровня (0,395 мг/л и более для ультрачувствительного СРБ, 12,100 мг/л и более для гаптоглобина и 30,372 мг/л и более для антитромбина III) была назначена традиционная антибактериальная терапия. Младенцам, у которых данные показатели находились ниже пороговых уровней (25 человек, 2 группа), антибактериальная терапия не назначалась. В первой группе ИСПП реализовалась у 24 новорожденных, во второй – у 4-х. Далее мы оценили показатель ОШ в зависимости от факта реализации ИСПП. Мы получили следующие данные: шанс найти фактор риска в первой группе – 24,00; шанс найти фактор риска во второй группе – 0,19; показатель отношения шансов составил 126,00 (95% ДИ 13,04-1217,48, $p < 0,0001$), т.е. шанс реализации ИСПП в первой группе в 126 раз больше, а возможность использования предложенной нами прогнозной модели подтверждается высокой статистической достоверностью. Кроме того, предложенная нами модель позволила избежать необоснованного назначения антибактериальной терапии в 84,00±7,33% случаев. Полученные научно обоснованные результаты позволят избежать ненужной полипрагматии в лечении новорожденных группы риска реализации ВУИ.

Методом ПЦР мы детектировали ДНК *Ureaplasma urealyticum et parvum*., *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, CMV, HSV 1/2 type, *Candida albicans* в мазках из задней стенки глотки, взятых в первый день жизни у 117 новорожденных. Использовались диагностические тест-системы торговой марки АмплиСенс® (Россия). Моноин-

фекции регистрировалась в 25 случаях (21,4%) от всего исследованного материала, в 9 (7,7%) случаев в исследованных образцах выявлялась ДНК двух возбудителей. Результаты представленные в таблице 2 свидетельствуют о том, что чаще всего у новорожденных выявлялись *Ureaplasma urealyticum et parvum*., *Mycoplasma hominis* и *Candida albicans*. Отсутствие положительных результатов выявления *Chlamydia trachomatis* связана с массовым скринингом всех беременных женщин методом ИФА. Мы оценили уровень острофазных белков у детей с положительными результатами ПЦР и выявили, что среднее количество антитромбина III – 367,79±11,71 мг/л, гаптоглобина – 14,04±5,93 мг/л, С-реактивного белка ультрачувствительного 0,96±0,73 мг/л, что соответствует установленным нами критериям высокого риска инфекции, специфичной для перинатального периода (СРБ ультрачувствительного от 0,554 мг/л и более; гаптоглобина от 11,93 мг/л и более; антитромбина III от 36,651 и более).

Таким образом, использование молекулярно-биологического метода в диагностике ВУИ у новорожденных детей позволяет выявлять сочетанные и латентные инфекции, отслеживать персистенцию возбудителей в организме.

Несмотря на интенсивное использование новейших методов диагностики недостаточность функции плаценты остается ведущей причиной высокого уровня заболеваемости и смертности детей как в перинатальном периоде, так и на последующих этапах развития [10].

Абсолютная масса плаценты при доношенной беременности 500-600 граммов. Для характеристики соответствия ее состояния и развития плода может быть использован плацентарно-плодный коэффициент (ППК), который является отношением массы плаценты к

массе плода. В норме он колеблется от 0,13 до 0,19. Величина меньшая, чем 0,13 может свидетельствовать о недоразвитии (гипоплазии) плаценты, а большая, чем 0,2 - о недоношенности плода [11].

Мы рассчитали площадь плаценты по формуле:

$$S = (A \times B \times 3,14) : 4,$$

где: S – площадь базальной поверхности плаценты;

A – длина базальной поверхности плаценты;

B – ширина базальной поверхности.

Мы проанализировали результаты макроскопического и гистологического исследования 239 плацентарно-пуповинных комплексов. В результате анализа установлено, что у детей с клиническим проявлением внутриутробного инфицирования вес плаценты, плодно-плацентарный коэффициент (ППК) и площадь плаценты достоверно меньше, чем у здоровых новорожденных детей ($p < 0,05$). Сравнивая наши данные с показателями плаценты при нормально протекавшей беременности в разные сроки гестации (Цинзерлинг В.А., 1998г.) установлено, что у детей с клиническим проявлением внутриутробной инфекции масса, ППК и площадь плаценты меньше нормы, а у новорожденных с высокой и средней степенью риска ВУИ показатели находятся на нижней границе нормы ($p < 0,05$). Мы оценили показатель ОШ (отношение шансов) в зависимости от факта реализации ИСПП. Мы получили следующие данные: шанс найти фактор риска в первой группе - 2.000, шанс найти фактор риска в третьей группе - 0,072 показатель отношения шансов составил 27.600 (95% ДИ 9.838-77.429, $p < 0,0001$), т.е. шанс реализации ИСПП при наличии воспалительных изменений в послепе в 28 раз больше, а возможность использования предложенной нами прогнозной модели подтверждается высокой статистической достоверностью.

Заключение

1. Матери детей групп риска по реализации внутриутробного инфицирования и детей с клиническими проявлениями внутриутробной инфекции имели более поздний возраст наступления настоящей беременности, отягощенный гинекологический анамнез (кольпит,

цервицит, эрозия шейки матки и т.д.), отягощенный акушерский анамнез (медицинские аборт, самопроизвольные выкидыши и т.д.), патологическое течение настоящей беременности (истмико-цервикальная, фетоплацентарная недостаточность, преждевременное излитие околоплодных вод, хроническая гипоксия плода).

2. Физическое развитие детей с клиническим проявлением внутриутробной инфекции и у детей с высокой и средней степенью риска внутриутробного инфицирования достоверно ниже ($p < 0,05$), по сравнению со здоровыми детьми и детьми с низкой степенью риска реализации внутриутробной инфекции.

3. Критерием высокого риска инфекции, специфичной для перинатального периода, является уровень гаптоглобина от 11,93 мг/л и более; СРБ ультрачувствительного от 0,554 мг/л и более; и/или антитромбина III от 36,651 мг/л и более. Метод обладает высокой чувствительностью (52,5-78,05%) и специфичностью (70,77-96,05%).

4. Следует считать ребенка инфицированным и назначить антибактериальную терапию сразу после рождения в случае манифестации инфекции у новорожденного (пневмония, менингоэнцефалит), а также при наличии высокой и средней степени риска реализации внутриутробного инфицирования и показателях гаптоглобина в пуповинной крови от 11,93 мг/л и более и/или СРБ ультрачувствительного от 0,554 мг/л и более, и/или антитромбина III от 36,651 мг/л и более. При показателях гаптоглобина ниже 11,93 мг/л и/или СРБ ультрачувствительного ниже 0,554 мг/л, и/или антитромбина III ниже 36,651 мг/л от назначения антибактериальной терапии следует воздержаться, оставив ребенка под наблюдением неонатолога, параллельно следует провести определение инфекционного агента методом ПЦР.

5. Вес и площадь плаценты матери, ППК у новорожденных с клиническими проявлениями внутриутробного инфицирования меньше, чем у здоровых детей ($p < 0,05$), а при наличии воспалительных изменений в послепе шанс реализации внутриутробной инфекции в 28 раз больше, чем при нормальной гистологической картине. У новорожденных с высокой и средней степенью риска реализации ВУИ показатели веса и площади плаценты,

ППК находятся на нижней границе нормы, хотя и имеют достоверную разницу ($p < 0,05$) с аналогичными показателями у женщин без риска ее реализации.

Литература

1. Фризе, К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных / К. Фризе, В. Кахель; пер. с нем. А. В. Розанова. – М. : Медицина, 2003. – 423 с.
2. Диагностика, профилактика и лечение инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных : учеб. пособие / В. И. Краснопольский [и др.]. – М., 2011. – 19 с.
3. Парамонова, Н. С. Современные представления о этиопатогенезе, клинике, диагностике и лечении внутриутробных инфекций у новорожденных : учеб. пособие для самоподготовки к лаб. занятиям студентов старших курсов педиатр. фак. / Н. С. Парамонова, Н. И. Янковская, Е. А. Конюх. – Гродно : ГрГМУ, 2005. – 48 с.
4. Перинатальные инфекции / под ред. А. Я. Сенчука, З. М. Дубоссарской. – М. : МИА, 2005. – 320 с.
5. Попова, О. В. Клиника, диагностика и лечение внутриутробных (TORCH) инфекций новорожденных и детей первого года жизни : учеб.-метод. пособие / О. В. Попова. – Минск : БелМАПО, 2006. – 41 с.
6. Абилова, Е. И. Определение риска манифестации ВУИ у детей / Е. И. Абилова // Современная педиатрия. – 2012. – № 6. – С. 78-83.
7. Сидорова, И. С. Внутриутробная инфекция: ведение беременности, родов и послеродового периода / И. С. Сидорова, И. О. Макаров, Н. А. Матвиенко. – М. : МЕДпресс-информ, 2012. – 160 с.
8. Ткаченко, А. К. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения внутриутробных инфекций у новорожденных : учеб.-метод. пособие / А. К. Ткаченко. – 2-е изд., перераб. и доп. – Минск : БГМУ, 2005. – 42 с.
9. Engle, W. A. Late-preterm infants: a population at risk / W. A. Engle, K. M. Tomashek, C. Wallman // Pediatrics. – 2007 Dec. – Vol. 120, N 6. – P. 1390-1401.
10. Цинзерлинг, В. А. Перинатальные инфекции. (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений) : практ. рук. / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова. – СПб. : Сотис. – 2002. – 352 с.
11. Цирельников, Н. И. Гистофизиология плаценты человека / Н. И. Цирельников. – Новосибирск : Наука, 1980. – 184 с.

Поступила 30.09.2014 г.

Принята в печать 07.10.2014 г.

Сведения об авторах:

Лысенко И.М. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Косенкова Е.Г. – ассистент кафедры педиатрии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210032, г. Витебск, пр. Победы, д.17, кв. 72. Тел.моб.: +375 (29) 712-70-64, e-mail: kosya3@mail.ru – Косенкова Елена Геннадьевна.

РАЗРАБОТКА КОМБИНИРОВАННОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ТРИХОЦЕФАЛЕЗА ЧЕЛОВЕКА

БЕКИШ В.Я., ЗОРИНА В.В.

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

Резюме.

Инвазия власоглавами у человека сопровождается гено- и цитотоксическими эффектами в лимфоцитах периферической крови пациентов, которые характеризуются ростом количества поврежденной ядерной ДНК до 5,04% и апоптотических клеток до 3,2%. Для оценки гено- и цитотоксического воздействия власоглавы на организм человека применялся метод ДНК-комет. Применение монотерапии мепендазолом для лечения трихоцефалеза приводит к снижению генотоксического эффекта в лимфоцитах крови пациентов, но эти величины достоверно превышают показатели доноров крови. Монотерапия мепендазолом не изменяет высокий уровень апоптотических клеток. После лечения одним мепендазолом у 40% пациентов с трихоцефалезом необходимо проведение повторного курса монотерапии, так как сохраняются клинико-лабораторные показатели заболевания, а также обнаруживаются яйца власоглавы в фекалиях. Применение для лечения трихоцефалеза альбендазола элиминирует генотоксический эффект инвазии, но не устраняет ее цитотоксический эффект, у 20% пациентов сохраняются клинико-лабораторные показатели заболевания, в фекалиях обнаруживаются яйца власоглавы, что требует проведения повторной дегельминтизации. Комбинированное лечение трихоцефалеза альбендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов С, Е, β-каротин с Se приводит к полной элиминации клинических и лабораторных проявлений инвазии, не требует проведения повторных курсов лечения, а также эффективно защищает геном пациентов с трихоцефалезом, так как приводит к снижению уровней первичных повреждений ДНК и апоптотических клеток до показателей доноров крови.

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

Abstract.

Invasion of *Trichocephalus trichiurus* in a person is accompanied by genotoxic and cytotoxic effects in lymphocytes of the peripheral blood of patients which are characterized by the growth in the quantity of the damaged nuclear DNA up to 5,04% and apoptotic cells up to 3,2%. DNA comet assay was applied to assess genotoxic and cytotoxic influence of parasite worms on the human body. Monotherapy with mebendazole for trichocephaliasis treatment decreases the genotoxic effect in patients' lymphocytes but these values are reliably higher than those of blood donors. Monotherapy with mebendazole does not change the high level of apoptotic cells. It does not decrease cytotoxic effects in lymphocytes of the patients' blood and for elimination of invasion symptoms in 40% of cases repeated using of antihelminthic drug is needed. The treatment of trichocephaliasis with albendazole eliminates genotoxic effect of invasion but does not decrease its cytotoxic effect. In 20% of patients clinicolaboratory indices of the disease remain and the eggs of parasite worms are found in feces which needs repeated use of antihelminthic drugs. The combined treatment of trichocephaliasis with albendazole, ibuprofen and vitamins complex with Se leads to complete elimination of clinical and laboratory symptoms of invasion, does not require repeated use of antihelminthic drugs, and also effectively protects the genome of patients with trichocephaliasis because of the decrease of high levels of DNA primary damages and apoptotic cells up to the levels of donors' blood.

Key words: trichocephaliasis, combined treatment, genotoxic and cytotoxic effects.

Одним из наиболее распространенных гельминтозов человека является трихоцефалез, характеризующийся длительным течением до 5-10 лет, что позволяет паразиту хрониче-

чески воздействовать на жизненные функции организма хозяина [1]. Власоглавы являются гематофагами, инвазия сопровождается выявлением крови в фекалиях. Потеря крови инва-

зированной человеком представляется незначительной (одним гельминтом уничтожается 0,005 мл в день), однако при паразитировании в кишечнике ребенка 200 или более гельминтов может развиться выраженная анемия и задержка роста [2].

По данным ВОЗ, ежегодно в мире болеют трихоцефалезом более 1 миллиарда человек, из которых выявляется около 220 миллионов клинических случаев, приводящих каждый год к смерти 10 тысяч пациентов [3]. В Республике Беларусь, пораженность населения власоглавами за последние 20 лет по данным Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья находилась в пределах от 114,18 до 26,86 случаев на 100 тыс. населения в год.

Трихоцефалезная инвазия вызывает цитогенетические нарушения, которые проявляются увеличением числа микроядродержащих клеток эритроцитарного ряда в костном мозге млекопитающих [4]. Инвазия власоглавами также вызывает повышение уровней хромосомных и геномных мутаций в клетках костного мозга животных [5]. У инвазированных власоглавами млекопитающих увеличивается число клеток лимфоидного ряда с нарушением структуры (хромосомные и хроматидные разрывы) и числа хромосом (гипоплоидные, гиперплоидные клетки). При этом наиболее значимые нарушения в хромосомном аппарате отмечались на 30-й и 40-й дни инвазии [5].

Для лечения трихоцефалеза в настоящее время используют в основном мебендазол (вермокс), который назначают детям в возрасте до 5 лет 100 мг в день 3 дня подряд, детям от 5 лет и взрослым в одинаковых дозах по 100 мг 2 раза в день 3 дня подряд [2]. Препарат назначают на фоне обычного режима жизни, без специфической диеты и слабительных средств. Эффективность лечения колеблется от 65 до 95%. В случаях интенсивной или упорной инвазии проводят повторный курс лечения спустя 3-4 недели после первого. При этом увеличивают разовую дозу до 200 мг 2 раза в день, прием препарата продолжают в течение 3 или 5 дней. Применяют также альбендазол в разовой дозе 400 мг для взрослых и детей [6].

В «Клинических протоколах диагностики и лечения взрослого населения с инфекционными и паразитарными заболеваниями», изданных Министерством здравоохранения

Беларуси, не указаны препараты, их дозировки, схемы лечения для пациентов с трихоцефалезом, рекомендуется только лечение в специализированном стационаре (инфекционный профиль).

Вышеприведенные данные послужили основанием для разработки комбинированного метода лечения трихоцефалеза, включающего специфическую (альбендазол или мебендазол), патогенетическую (ибупрофен) и антиоксидантную терапию витаминами С, Е и β-каротином с селеном.

Методы

Комплексное лечение трихоцефалеза мебендазолом или альбендазолом в сочетании с ибупрофеном и витаминным антиоксидантным комплексом с селеном на основе учета клинических симптомов инвазии и новых аспектов ее патогенеза разрабатывали в 2010-2013 гг. на базах Гомельской, Гродненской и Витебской областных инфекционных больниц. Под наблюдением находилось 23 пациента с трихоцефалезом в возрасте от 19 до 32 лет (10 мужчин и 13 женщин). Все пациенты предъявляли жалобы на боли в правом нижнем квадранте живота, не связанные с приемом пищи, снижение аппетита, тошноту и слюнотечение, слабость, расстройство сна, запоры чередуемые с поносами. Диагноз «трихоцефалез» был выставлен на основе клинико-эпидемиологического, копрологического анализа, проведенного в городских и областных Центрах гигиены, эпидемиологии и организации здравоохранения Гомеля, Гродно, Витебска, а также на кафедре инфекционных болезней УО «ГрГМУ» и УО «ВГМУ». Все пациенты имели умеренную эозинофилию 10–15%, гипохромную анемию (уровень гемоглобина ниже 100 г/л).

Для лечения трихоцефалеза были использованы следующие препараты: альбендазол в таблетках по 200 мг; мебендазол в таблетках по 100 мг; витаминный антиоксидантный комплекс, в каждой таблетке которого содержалось 200 мг витамина С, 50 мг витамина Е, 16 мг β-каротина и 20 мкг Se или другие аналогичные комплексы, или эти витамины и Se отдельно в таких же дозировках; ибупрофен в таблетках по 200 мг.

Пациенты были разделены на четыре группы. Первая группа (5 человек) получала

монотерапию мебендазолом, вторая (5 человек) – монотерапию альбендазолом, третья (7 человек) – комбинированную терапию мебендазолом с ибупрофеном и витаминным антиоксидантным комплексом с Se, четвертая (6 человек) – комбинированную терапию альбендазолом с ибупрофеном и витаминным антиоксидантным комплексом с Se. Во всех группах альбендазол назначали однократно 400 мг, мебендазол – 3 дня подряд в дозе 100 мг 2 раза в сутки; ибупрофен – в течение 3-х дней (1 таблетка 4 раза в день) и витаминный антиоксидантный комплекс – в течение 3-х дней (1 таблетка в день).

Для оценки эффективности лечения учитывались следующие показатели: регресс основных проявлений заболевания (эозинофилия периферической крови, жалобы на боли в правом нижнем квадранте живота, снижение аппетита, тошноту и слюнотечение, слабость, расстройство сна, запоры чередуемые с поносами, биохимические показатели крови); выделение яиц власоглавок с фекалиями; уровни первичных повреждений ДНК и апоптотических клеток. У всех пациентов до, и через 3 дня после лечения изучали методом щелочно-гель-электрофореза изолированных клеток уровни щелочно-лабильных сайтов, одноцепочечных разрывов ДНК лейкоцитов периферической крови и апоптотических клеток [7].

В качестве негативного контроля использовались данные 10 доноров крови.

Результаты обрабатывались статистически с использованием программы Excel 2007. Рассчитывали среднюю арифметическую и ее стандартное отклонение (M+SD). Достоверность выявленных различий определяли по t-критерию Стьюдента.

Результаты

Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток лимфоцитов доноров и пациентов с трихоцефалезом приведены в таблице 1.

«Длина хвостов комет» лимфоцитов периферической крови пациентов с трихоцефалезом до лечения была достоверно выше контрольного уровня. Процент ДНК в «хвостах комет» ($5,04 \pm 0,36\%$) был выше по сравнению с негативным контролем. «Момент хвоста» превысил в 16,8 раза показатель контроля. Процент апоптотических клеток крови ($3,20 \pm 0,52\%$) был выше в 6,6 раза по сравнению с негативным контролем. До лечения все пациенты предъявляли жалобы на боли в правом нижнем квадранте живота, снижение аппетита, тошноту и слюнотечение, слабость, расстройство сна, запоры чередуемые с поносами, имели умеренную эозинофилию 10–15%,

Таблица 1 – Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток лимфоцитов периферической крови пациентов с трихоцефалезом

Группа исследований	Исследуемый показатель	n	Длина «хвостов комет» (в пикселях)	Процент ДНК в «хвостах комет»	«Момент хвоста»	Процент апоптотических клеток
Негативный контроль (доноры крови)		10	$10,25 \pm 0,40$	$0,96 \pm 0,45$	$0,12 \pm 0,03$	$0,48 \pm 0,36$
Трихоцефалез		23	$26,84 \pm 0,78^*$	$5,04 \pm 0,36^*$	$2,02 \pm 0,16^*$	$3,20 \pm 0,52^*$
Лечение мебендазолом		5	$17,69 \pm 1,24^{*\#}$	$3,90 \pm 0,66^*$	$0,54 \pm 0,16^{*\#}$	$2,44 \pm 0,40^*$
Лечение альбендазолом		5	$14,50 \pm 1,29^\#$	$1,02 \pm 0,24^\#$	$0,18 \pm 0,09^\#$	$2,38 \pm 0,26^*$
Лечение мебендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с селеном		7	$12,82 \pm 0,74^{\#\@}$	$1,34 \pm 0,20^{*\#\@}$	$0,14 \pm 0,02^{*\#\@}$	$0,52 \pm 0,68^{\#\@}$
Лечение альбендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с селеном		6	$10,98 \pm 0,61^\#$	$0,86 \pm 0,24^\#$	$0,12 \pm 0,06^\#$	$0,40 \pm 0,10^{\#\@}$

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

гипохромную анемию (уровень гемоглобина ниже 100 г/л).

Первая группа (5 человек) получала монотерапию мебендазолом. После лечения одним мебендазолом, «длина хвостов комет» лимфоцитов крови пациентов с трихоцефалезом ($17,69 \pm 1,24$ пикселей) была ниже данных до лечения, но превышала показатель негативного контроля. Процент ДНК в «хвостах комет» у пациентов с трихоцефалезом ($3,90 \pm 0,66\%$) превысил контрольный уровень, но был ниже по сравнению с данными до лечения. «Момент хвоста» лимфоцитов ($0,54 \pm 0,16$) был выше контрольного уровня в 4,5 раза, а также был меньше в 3,7 раза, чем до лечения. Процент апоптотических клеток ($2,44 \pm 0,40\%$) не изменялся по отношению к данным, полученным до лечения, и в 5,1 раза превышал показатель доноров крови.

После лечения, два пациента предъявляли жалобы на боли в правом нижнем квадранте живота, снижение аппетита, тошноту и слюнотечение, слабость, расстройство сна, у них в крови наблюдалась эозинофилия 10–12%, гипохромная анемия (Hb ниже 100 г/л). В фекалиях обнаруживались яйца власоглава. В связи с этим, им был проведен через 10 дней повторный курс монотерапии мебендазолом, после которого, общие, биохимические показатели крови были в норме, жалоб пациенты не предъявляли, яйца власоглава в фекалиях не обнаруживались.

Вторая группа (5 человек) получала монотерапию альбендазолом. После монотерапии альбендазолом, «длина хвостов комет» была достоверно ниже в 1,85 раза данных до лечения. Процент ДНК в «хвостах комет» в 4,9 раза был ниже уровня до лечения и не отличался от контрольных данных доноров крови. Показатель «момента хвоста» не отличался от контроля, но был в 11,2 раза ниже, чем до лечения. Уровень апоптотических клеток превысил контрольное значение в 5 раз.

После лечения альбендазолом, один пациент предъявлял жалобы на снижение аппетита, слабость, расстройство сна. В фекалиях обнаруживались яйца власоглава. В связи с этим, ему был проведен через 10 дней повторный курс альбендазола, после которого жалоб пациент не предъявлял, яйца власоглава в фекалиях не обнаруживались.

Третья группа (7 человек) получала комбинированную терапию мебендазолом с ибу-

профеном и витаминным антиоксидантным комплексом с Se. После лечения длина «хвостов комет» в лимфоцитах периферической крови была ниже в 2,1 и 1,4 раза данных до лечения и терапии только мебендазолом. Данный показатель достоверно не превышал контрольный уровень. Процент ДНК в «хвостах комет» у пациентов с трихоцефалезом при комбинированном лечении в 3,8 раза был ниже данных, полученных до лечения, и в 2,9 раза был ниже по сравнению с данными лечения только мебендазолом. Однако этот показатель в 1,4 раза достоверно превышал показатель доноров крови. «Момент хвоста» у пациентов с трихоцефалезом после комбинированного лечения в 14,4 раза был ниже данных, полученных до лечения, и в 3,9 раза был ниже по сравнению с данными лечения только мебендазолом. Однако «момент хвоста» лимфоцитов периферической крови достоверно в 1,2 раза превышал показатель доноров крови. Процент апоптотических клеток лимфоцитов крови достоверно не отличался от контрольного уровня, был ниже, чем до лечения в 6,2 раза, и в 4,7 раза от лечения одним антигельминтиком.

После лечения трихоцефалеза мебендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с селеном, два пациента предъявляли жалобы на боли внизу живота, снижение аппетита, тошноту, слабость, у них в крови наблюдалась эозинофилия 10–12%. В фекалиях обнаруживались яйца власоглава. В связи с этим, им был проведен через 10 дней повторный курс монотерапией мебендазолом, после которого, общие, биохимические показатели крови были в норме, жалоб пациенты не предъявляли, яйца власоглава в фекалиях не обнаруживались.

Четвертая группа (6 человек) получала комбинированную терапию альбендазолом с ибупрофеном и витаминным антиоксидантным комплексом с Se, после которой длина «хвостов комет» лимфоцитов пациентов с трихоцефалезом была ниже в 2,4 раза данных до лечения. Данный показатель не превышал контрольный уровень. Процент ДНК в «хвостах комет» при комбинированном лечении в 5,9 раз был ниже данных, полученных до лечения. «Момент хвоста» лимфоцитов крови после лечения альбендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se был ниже показателя, полученного до лечения в 16,8 раза. «Момент

хвоста» лимфоцитов крови при комбинированном лечении трихоцефалеза не отличался от контрольного уровня. Процент апоптотических клеток лимфоцитов крови при лечении альбендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se достоверно не отличался от контрольного уровня и был достоверно ниже данных до лечения и данных при монотерапии альбендазолом в 8 и 6 раз соответственно.

После лечения все пациенты жалоб не предъявляли, общий и биохимический анализы крови были в норме. В фекалиях яйца власоглавы не выявлялись. Повторного назначения монотерапии или комбинированной терапии не потребовалось.

Обсуждение

Установлено, что трихоцефалез у человека сопровождается генотоксическим и цитотоксическим эффектами в лимфоцитах периферической крови пациентов, которые характеризуются ростом количества поврежденных ядерной ДНК до 5,04% и числа апоптотических клеток до 3,2%. Применение монотерапии мебендазолом для лечения трихоцефалеза приводит к снижению генотоксического эффекта в лимфоцитах крови пациентов, но эти величины достоверно превышают показатели доноров крови. Монотерапия мебендазолом не изменяет высокий уровень апоптотических клеток, который превышает показатель доноров крови. После лечения мебендазолом у 40% пациентов сохраняются жалобы (боли внизу живота, диспепсические расстройства, слабость, расстройство сна), присутствуют эозинофилия крови, гипохромная анемия. В фекалиях обнаруживались яйца власоглавы. В связи с этим, 40% пациентов с трихоцефалезом, необходимо проведение повторного курса монотерапии мебендазолом. Применение для лечения трихоцефалеза монотерапии альбендазолом элиминирует генотоксический эффект инвазии, но не устраняет ее цитотоксическое воздействие. После лечения альбендазолом, 20% пациентов сохраняются жалобы на снижение аппетита, слабость, расстройство сна. В фекалиях обнаруживались яйца власоглавы. В связи с этим, через 10 дней потребовалось проведение повторного курса монотерапии альбендазолом. Лечение трихоцефалеза мебендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с селеном

не может полностью снизить генотоксический эффект инвазии власоглавами в лимфоцитах крови человека, так как при этой схеме терапии повышается процент ДНК в «хвостах комет» в 1,4 раза, «момент хвоста» в 1,2 раза по сравнению с данными доноров крови. После лечения трихоцефалеза мебендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с селеном у 28,6% пациентов сохраняются жалобы (боли внизу живота, снижение аппетита, тошноту, слабость), эозинофилия крови, в фекалиях обнаруживаются яйца власоглавы. В связи с этим, через 10 дней потребовалось проведение повторного курса монотерапии мебендазолом. Комбинированное лечение пациентов с трихоцефалезом альбендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов С, Е, β -каротин с селеном наиболее эффективный способ защиты генома. Эта схема терапии приводила к снижению уровней первичных повреждений ДНК и апоптотических клеток до показателей доноров крови. После лечения все пациенты жалоб не предъявляли, общий и биохимический анализы крови были в норме. В фекалиях яйца власоглавы не выявлялись. Повторного назначения монотерапии или комбинированной терапии не потребовалось.

Проведенные клинические испытания послужили основанием для разработки комбинированного метода лечения трихоцефалеза, включающего назначение альбендазола (1 день) или мебендазола (3 дня) в сочетании с ибупрофеном (3 дня) и комплексом витаминов с Se (3 дня). На основании исследований, проведенных в рамках темы задания ГНТП «Инфекционные заболевания и микробиологические биотехнологии» 03.01 «Изучить на основе нанотехнологий особенности патогенеза и разработать эффективные способы лечения и диагностики трихинеллеза, описторхоза и трихоцефалеза человека» (№ гос. рег. 20114734 от 16.11.2011 г., 2011-2015 гг.) нами разработаны и утверждены Министерством здравоохранения и инструкцией на «Комбинированный метод лечения трихоцефалеза» (Утв. МЗ РБ 6.03.2014 г., Рег. № 257-1213).

Предложенные инструкции на метод лечения трихоцефалеза в 2014 году уже используются в 19 медицинских учреждениях районного и областного уровней Витебской, Гродненской, Брестской, Гомельской, Могилевской и Минской областей. Пролечено 82 пациента с трихоцефалезом, а эффективность

лечения составила около 100%. Предлагаемый метод лечения позволяет повысить клиническую эффективность терапии пациентов с трихоцефалезом до 100%, добиться полной элиминации симптомов заболевания, избежать побочных осложнений, защитить наследственный аппарат соматических клеток пациента от генотоксического и цитотоксического воздействия метаболитов власоглава.

Заключение

1. Трихоцефалез у человека сопровождается генотоксическим и цитотоксическим эффектами в лимфоцитах периферической крови пациентов, которые характеризуются ростом количества повреждений ядерной ДНК до 5,04% и числа апоптотических клеток до 3,2%.

2. Применение монотерапии мебендазолом или альбендазолом для лечения трихоцефалеза не полностью устраняет генотоксические и цитотоксические эффекты инвазии у пациентов, а также позволяет добиться клинического эффекта только в 60-80% случаев.

3. Лечение трихоцефалеза мебендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с селеном не может полностью снизить генотоксический эффект инвазии власоглавами в лимфоцитах крови человека, а также добиться полной дегельминтизации и устранения симптомов заболевания.

4. Комбинированное лечение пациентов с трихоцефалезом альбендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов С, Е, β-каротин с селеном наиболее эффективный способ защиты генома. Эта схема терапии приводила к снижению уровней первичных повреждений ДНК и апоптотических клеток до показате-

лей доноров крови, а также приводит к полной элиминации клинических и лабораторных проявлений инвазии.

Литература

1. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы) : рук. для врачей / под. общ. ред. В. П. Сергиева, Ю. В. Лобзина, С. С. Козлова. – СПб. : Фолиант, 2008. – 592 с.
2. Козлов, С. С. Трихоцефалез / С. С. Козлов // Руководство и атлас по паразитарным болезням человека [Электронный ресурс] / под общ. ред. С. С. Козлова, Ю. В. Лобзина. – Электрон. дан. и прогр. (215 Мб). – СПб., 2005. – 1 электрон. опт. диск. (CD-ROM) : зв., цв.
3. Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis / WHO Expert Committee // WHO Technical Report Series. – 2002. – Vol. 912. – P. 1–57.
4. Степанов, А. В. Микроядерный тест при экспериментальном трихоцефалезе / А. В. Степанов // Роль наследственных факторов в патогенезе заболеваний человека : сб. науч. тр. – Витебск, 1992. – С. 79–84.
5. Бекиш, О.-Я. Л. Цитогенетическое исследование клеток красного костного мозга белых мышей, инвазированных *Trichocephalus muris* / О.-Я. Л. Бекиш, А. В. Степанов // Роль наследственных факторов в патогенезе заболеваний человека : сб. науч. тр. – Витебск, 1992. – С. 93–95.
6. Авдюхина, Т. И. Трихоцефалез / Т. И. Авдюхина // Клиническая паразитология : рук. / А. Я. Лысенко [и др.] ; под общей ред. А. Я. Лысенко. – Женева : ВОЗ, 2002. – С. 371–376.
7. Применение метода щелочного гелеэлектрофореза изолированных клеток для оценки генотоксических свойств природных и синтетических соединений : метод. рекомендации / А. Д. Дурнев [и др.]. – М., 2006. – 28 с.

Поступила 03.10.2014 г.

Принята в печать 07.10.2014 г.

Сведения об авторах:

Бекиш В.Я. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской биологии и общей генетики УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Зорина В.В. – к.б.н., доцент кафедры медицинской биологии и общей генетики 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 медицинской биологии и общей генетики. Тел.моб.: +375 (29) 515-27-63 – Бекиш Владислав Янович.

ВЫЯВЛЕНИЕ ПРОДУКЦИИ БЕТА-ЛАКТАМАЗ БАКТЕРИЯМИ ПРИ ПОМОЩИ ТЕСТ-СИСТЕМЫ «БИОЛАКТАМ»

СЕМЕНОВ В.М., ЖИЛЬЦОВ И.В., ДМИТРАЧЕНКО Т.И., ЗЕНЬКОВА С.К.,
СКВОРЦОВА В.В., КУБРАКОВ К.М., ВЕРЕМЕЙ И.С.

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

Резюме.

Нами была разработана тест-система «БиоЛактам», позволяющая регистрировать уровень бета-лактамазной активности в биологических субстратах. В настоящем исследовании мы оценили принципиальную возможность определения бета-лактамазной активности бактериальных суспензий при помощи указанной тест-системы, а также провели анализ соответствия получаемых результатов данным общепринятых методов бактериологического обследования. Как оказалось, тест-система «БиоЛактам» может успешно использоваться для качественной и количественной оценки бета-лактамазной активности бактериальных суспензий. Получаемые при этом результаты хорошо согласуются с данными исследований с применением диско-диффузионного метода. При помощи тест-системы «БиоЛактам» можно с высокой степенью достоверности определить: 1) факт продукции клинически значимых количеств бета-лактамаз при уровне бета-лактамазной активности бактериальной суспензии $\geq 14,2\%$; 2) факт устойчивости к ингибитор-защищенным бета-лактамам при уровне бета-лактамазной активности бактериальной суспензии $\geq 26,5\%$; 3) факт устойчивости к цефалоспорином 3-го поколения при уровне бета-лактамазной активности бактериальной суспензии $\geq 81,2\%$; 4) при совместном использовании с диско-диффузионным методом – также факт наличия неферментативных механизмов устойчивости к бета-лактамам антибиотикам.

Ключевые слова: тест-система «БиоЛактам», бета-лактамазная активность, бактериальные суспензии, антибактериальная терапия, диско-диффузионный метод.

Abstract.

We have designed the test system «BioLactam» which is capable of registering the level of beta-lactamase activity in biological substrates. In the present study we have evaluated the fundamental possibility of determining beta-lactamase activity of bacterial suspensions using the above-mentioned test system; also we have performed the analysis of the conformance of the obtained results to the data of the routine methods of bacteriological examination. It has turned out that test system «BioLactam» may be successfully used for qualitative and quantitative evaluation of beta-lactamase activity of bacterial suspensions, and the results of testing are in good concordance with those got by the disk diffusion method. By means of test system «BioLactam» we can determine the following things with the high level of reliability: 1) production of clinically significant quantities of beta-lactamases if the level of beta-lactamase activity of bacterial suspension is $\geq 14,2\%$; 2) resistance to inhibitor-protected beta-lactams if the level of beta-lactamase activity of bacterial suspension makes up $\geq 26,5\%$; 3) resistance to cephalosporins of the 3rd generation if the level of beta-lactamase activity is $\geq 81,2\%$; 4) if used together with the disk diffusion method the presence of non-enzymatic mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics as well.

Key words: test system «BioLactam», beta-lactamase activity, bacterial suspensions, antibacterial therapy, disk diffusion method.

Бета-лактамы – семейство антибиотиков, включающее более 6 структурных разновидностей, каждая из которых содержит 2-ацетидиноновое кольцо. Они проявили нео-

бычайно высокую активность против широкого спектра бактериальных патогенов, обладая при этом низкой (если не нулевой) токсичностью для клеток млекопитающих. Принято

считать, что антибиотики бета-лактамы – самые удачные антибактериальные препараты с начала эры антибиотиков [1]. Устойчивость бактерий к бета-лактамам и ингибиторам бета-лактамаз – непрерывно растущая проблема. За последние 60 лет частота и уровень устойчивости бактерий к данному классу антибиотиков неуклонно возрастали, вплоть до настоящего момента, когда многие полагают, что бета-лактамы вскоре окажутся неспособными бороться с тяжелыми бактериальными инфекциями [2]. Считается, что основным механизмом возрастающей резистентности бактерий к данному классу антибактериальных препаратов является врожденная либо приобретенная способность продуцировать бета-лактамазы – ферменты, способные гидролизовать эндоциклическую пептидную связь в бета-лактамах антибиотиков [3, 4, 5]. Выявление факта продукции бета-лактамаз болезнетворными бактериями и оценка их способности гидролизовать ключевые антибиотики бета-лактамы ряда лежит в основе способа коррекции антибактериальной терапии, широко применяемого в практике работы соматических и инфекционных стационаров. Для этого обычно используют диско-диффузионный метод либо (гораздо реже) метод E-тестов либо серийных разведений в агаре [6]. Тем не менее, перечисленные методы бактериологического анализа имеют, наряду с достоинствами, и серьезные недостатки. Так, считающийся наиболее точным и обладающий наилучшей воспроизводимостью метод серийных разведений в агаре отличается высокой стоимостью, значительной сложностью проведения, большим расходом реагентов и лабораторной посуды, строгими требованиями к качеству питательных сред и соблюдению рекомендованных способов их приготовления, а также значительной продолжительностью собственно анализа. Метод E-тестов прост в исполнении, но наборы реагентов для него чрезвычайно дороги. В свою очередь, диско-диффузионный метод позволяет получить удовлетворительную воспроизводимость результатов только при условии соблюдения достаточно строгих рекомендованных условий тестирования и приготовления расходных материалов [7, 8], что на практике приводит к существенным раз-

личиям в результатах данного анализа, получаемых на идентичном материале в разных лабораториях. Более того, постоянно встает вопрос о сопоставимости данных, полученных с использованием разных методов анализа антибиотикоустойчивости.

С целью упрощения, ускорения и удешевления процедуры анализа устойчивости микроорганизмов к бета-лактамам антибиотикам, а также унификации получаемых результатов нами разработана тест-система «БиоЛактам». Указанная тест-система позволяет количественно оценивать уровень бета-лактамазной активности в биологических жидкостях (сыворотке крови, спинномозговой жидкости, моче, слюне, мокроте), а также в бактериальных суспензиях, приготовленных из заранее выделенных чистых культур микроорганизмов.

Соответственно, целью настоящего исследования была оценка принципиальной возможности определения бета-лактамазной активности бактериальных суспензий при помощи тест-системы «БиоЛактам», а также анализ соответствия получаемых результатов данным общепринятых методов бактериологического обследования.

Методы

Бактериальные суспензии приготавливались из свежих (суточной инкубации) чистых культур энтеробактерий и золотистых стафилококков. Выделение и идентификацию микроорганизмов выполняли в соответствии с общепринятыми рекомендациями [9]. Исходным материалом для приготовления суспензий служили чистые культуры бактерий, растущие на поверхности питательных сред (Эндо либо Ресселя – для энтеробактерий, желточно-солевым агаре – для стафилококков) в пробирках с «косым агаром». В пробирку с питательной средой вносилось 2-3 мл стерильного физиологического раствора хлорида натрия. После этого пробирка энергично встряхивалась до тех пор, пока жидкость над агаром не становилась опалесцирующей. Затем жидкость извлекалась из пробирки и (при необходимости) разводилась стерильным физиологическим раствором хлорида натрия до 0,5 ЕД стандарта мутности Макфарланда путем сравнения с эталоном. Часть полученной

взвеси использовалась для определения бета-лактамазной активности, остаток мог быть использован для определения устойчивости бактерий к антибиотикам диско-диффузионным методом. Чувствительность анализа заметно повышалась, если бактериальная взвесь перед анализом подвергалась однократному замораживанию – оттаиванию, что приводило к разрушению части бактериальных тел и высвобождению заключенных в них бета-лактамаз. Все изученные нами изоляты микроорганизмов были протестированы на предмет устойчивости к ампициллину, цефотаксиму и амоксициллин/клавуланату, что должно было позволить нам зафиксировать продукцию бета-лактамаз вообще, и БЛРС – в частности. При этом был использован диско-диффузионный метод в его классическом варианте [6].

Всего был собран и изучен 131 клинический изолят, в том числе 45 изолятов *E. coli*, 29 изолятов *Cytrobacter frondi*, 21 изолят *Staphylococcus aureus*, 10 изолятов *Proteus vulgaris*, 6 изолятов *Proteus mirabilis*, 5 изолятов *Salmonella enteritidis*, по 4 изолята *Enterobacter cloacae* и *Klebsiella pneumoniae*, по 2 изолята *Salmonella london* и *Salmonella virchow*, и по 1 изоляту *Proteus morgani*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Salmonella typhimurium*. Общеизвестно, что непатогенные и условно-патогенные энтеробактерии, а также золотистые стафилококки – комменсалы кожных покровов и слизистых, – отличаются высоким уровнем продукции бета-лактамаз (обычно класса А), нередко превышающим таковой у болезнетворных бактерий [10-15]. Кроме того, патогенные и непатогенные энтеробактерии свободно обмениваются факторами резистентности (обычно – перевиваемыми R-плазмидами), что было неоднократно документировано в научной литературе [12, 16].

В основе функционирования тест-системы «БиоЛактам» лежит хроматографическая методика, базирующаяся на изменении окраски синтетического антибиотика цефалоспоринового ряда нитроцефина при распаде его бета-лактаманной связи. При этом происходит батохромный сдвиг в хромофорной системе молекулы, и окраска реакционной смеси меняется с желтой на красно-оранжевую. Максимум поглощения продукта реакции меняется с 390 нм на 486 нм, что и

делает возможным спектрофотометрическую детекцию. Показано, что нитроцефин разрушается всеми известными бета-лактамазами [17]. Для экспериментов мы использовали химически чистый нитроцефин производства Calbiochem (кат. № 484400). Бета-лактамазная активность оценивалась в % распада стандартного количества нитроцефина, внесенного в каждую пробу.

Статистический анализ результатов исследования производился при помощи аналитических пакетов Statistica 8.0 и SPSS 19.

В качестве показателей центральной тенденции значений изучаемых признаков использовали среднее арифметическое (M) и/или медиану (Me) с указанием 95% доверительного интервала. При необходимости охарактеризовать разброс значений какого-либо признака указывали его минимальное и максимальное значения, а также первый и третий квартили. Уровень достоверности нулевой гипотезы (p) для принятия решения о значимости полученных результатов во всех тестах был принят равным или менее 0,05. Для выявления корреляционных взаимосвязей мы использовали метод ранговых корреляций Спирмена, для подтверждения достоверности различий изучаемых признаков в независимых выборках – U-тест Манна-Уитни или медианный тест (при попарном сравнении переменных) либо дисперсионный анализ Краскела-Уоллеса (при одновременном сравнении переменных в 3 и более выборках).

Оценка эффективности диагностических методик определялась при помощи ROC-анализа с построением ROC-кривых и расчетом «отсечных» значений бета-лактамазной активности, соответствующих оптимальному сочетанию чувствительности и специфичности метода. Для данных вычислений мы использовали программу MedCalc 10.2.

Результаты и обсуждение

Анализ устойчивости испытуемых микроорганизмов к ключевым антибиотикам бета-лактаманного ряда с применением диско-диффузионного метода показал, что 73 изолята из 131 (55,7%, 95% ДИ: 47,2...64,2) оказались устойчивы к ампициллину (из них 16, или 21,9% – умеренно чувствительны к данному антибиотику). Устойчивыми к амоксициллин/

клавуланату оказались 49 изолятов (37,4%, 95% ДИ: 29,1...45,7), в том числе умеренно чувствительных – 19 (38,8%). Устойчивыми к цефотаксиму оказалось всего 17 изолятов (13,0%, 95% ДИ: 7,2...18,7), из них умеренно чувствительных – 6 (35,3%).

Параллельный анализ бета-лактамазной активности тех же клинических изолятов бактерий, выполненный нами при помощи тест-системы «БиоЛактам», показал, что большая часть анализируемых микроорганизмов (111, или 84,7%, 95% ДИ: 78,6...90,9) обладала ненулевой бета-лактамазной активностью, т.е. продуцировала те или иные бета-лактамазы. Средний уровень и дисперсия значений указанной активности несколько различались в зависимости от избранной методики пробоподготовки: так, в варианте, когда определялась активность нативной бактериальной суспензии, данные показатели составили 20,1% (95% ДИ: 14,8...25,4), медиана уровня активности – 7,3% (25% – 2,8, 75% – 25,0); в случае же, когда бактериальная суспензия перед анализом была подвергнута кратковременному замораживанию/ оттаиванию, средний уровень регистрируемой бета-лактамазной активности составил 34,3% (95% ДИ: 28,0... 40,5), а медиана – 17,4% (25% – 6,6, 75% – 63,2). Повышение регистрируемой бета-лактамазной активности, вероятно, происходит вследствие разрушения микробных тел с высвобождением содержащихся в их цитоплазме бета-лактамаз. Разница между медианами уровней бета-лактамазной активности бактериальных суспензий, регистрируемых при обоих вариантах пробоподготовки, оказалась статистически значимой (медианный критерий, $p=0,007$).

Корреляционный анализ Спирмена показал наличие статистически значимых обратных корреляций средней силы между уровнем бета-лактамазной активности бактериальных суспензий (здесь и далее – регистрируемой при использовании обработки замораживанием/ оттаиванием для подготовки проб) и диаметрами зон ингибирования вокруг дисков с ампициллином ($R=-0,683$, $p<0,0001$, $n=130$), амоксициллин/ клавуланатом ($R=-0,624$, $p<0,0001$, $n=130$) и цефотаксимом ($R=-0,515$, $p<0,0001$, $n=130$). Выявлены также прямые корреляции средней силы между уровнем бета-лактамазной активности

бактериальных суспензий и наличием у соответствующих микроорганизмов устойчивости к вышеперечисленным антибиотикам (определенной при помощи диско-диффузионного анализа) – ампициллину ($R=0,615$, $p<0,0001$, $n=130$), амоксициллину/ клавуланату ($R=0,587$, $p<0,0001$, $n=130$) и цефотаксиму ($R=0,477$, $p<0,0001$, $n=130$). Таким образом, можно утверждать, что существует достаточно хорошее соответствие между результатами применения диско-диффузионного метода и разработанной нами тест-системы «БиоЛактам».

Проведенный нами ROC-анализ показал, что при уровне бета-лактамазной активности бактериальной суспензии, равном или превышающем 14,2%, соответствующий возбудитель продуцирует клинически значимые количества бета-лактамаз, что приводит к существенному снижению эффективности антибиотиков бета-лактаминового ряда (кроме цефалоспоринов 3-4 поколения, карбапенемов, монобактамов и ингибитор-защищенных препаратов). При сравнении с диско-диффузионным методом в качестве референсного чувствительность методики составляет 76,4% (95% ДИ: 64,9...85,6), специфичность – 82,8% (95% ДИ: 70,6...91,4), $AUC=0,856$ (95% ДИ: 0,784...0,912), $p<0,0001$.

Если определенная в процессе эксперимента бета-лактамазная активность бактериальной взвеси равна или превышает 26,5%, то соответствующий возбудитель устойчив также и к ингибитор-защищенным бета-лактамам. При сравнении с диско-диффузионным методом в качестве референсного чувствительность методики составляет 79,2% (95% ДИ: 65,0...89,5), специфичность – 79,3% (95% ДИ: 68,9...87,4), $AUC=0,850$ (95% ДИ: 0,777...0,907), $p<0,0001$.

В случае же, если зарегистрированная в ходе анализа бета-лактамазная активность бактериальной взвеси равна или превышает 81,2%, соответствующий возбудитель устойчив также к цефалоспорином третьего поколения, т.е., возможно, является продуцентом БЛРС. При сравнении с диско-диффузионным методом в качестве референсного чувствительность методики составляет 82,4% (95% ДИ: 56,6...96,0), специфичность – 94,7% (95% ДИ: 88,8...98,8), $AUC=0,908$ (95% ДИ: 0,844...0,951), $p<0,0001$.

Таким образом, разработанная нами тест-система «БиоЛактам» позволяет с высокой степенью достоверности получать ряд важных сведений об устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний к антибиотикам бета-лактаминового ряда, что является необходимым условием для проведения рациональной антибактериальной терапии.

Можно заключить, что тест-система «БиоЛактам» не конкурирует с диско-диффузионным методом, а дополняет его, позволяя получать важную информацию о природе антибиотикоустойчивости микроорганизмов – возбудителей инфекционных заболеваний.

Заключение

1. Разработанная нами тест-система «БиоЛактам» может успешно использоваться для качественной и количественной оценки бета-лактаминазной активности бактериальных суспензий. Получаемые при этом результаты хорошо согласуются с данными параллельных исследований с применением диско-диффузионного метода, с поправкой на неизбежные огрехи при постановке последнего, а также с учетом того факта, что устойчивость ряда микроорганизмов к бета-лактаминам антибиотикам не связана с продукцией бета-лактаминаз;

2. При помощи тест-системы «БиоЛактам» можно с высокой степенью достоверности определить:

– факт продукции клинически значимых количеств бета-лактаминаз при уровне бета-лактаминазной активности бактериальной суспензии $\geq 14,2\%$ (чувствительность данного теста составляет $76,4\%$, специфичность – $82,8\%$);

– факт устойчивости к ингибитор-защищенным бета-лактаминам при уровне бета-лактаминазной активности бактериальной суспензии $\geq 26,5\%$ (чувствительность данного теста составляет $79,2\%$, специфичность – $79,3\%$);

– факт устойчивости к цефалоспорином 3-го поколения при уровне бета-лактаминазной активности бактериальной суспензии $\geq 81,2\%$ (чувствительность данного теста составляет $82,4\%$, специфичность – $94,7\%$).

Литература

1. Pérez-Llarena, F. J. Beta-lactamase inhibitors: the story so far / F. J. Pérez-Llarena, G. Bou // *Curr.*

Med. Chem. – 2009. – Vol. 16, N 28. – P. 3740-3765.

2. Abeylath, S. C. Drug delivery approaches to overcome bacterial resistance to beta-lactam antibiotics / S. C. Abeylath, E. Tuross // *Expert. Opin. Drug. Deliv.* – 2008 Sep. – Vol. 5, N 9. – P. 931-949.

3. Rolinson, G. N. Evolution of beta-lactamase inhibitors / G. N. Rolinson // *Rev. Infect. Dis.* – 1991 Jul-Aug. – Vol. 13, N 9. – P. S727-S732.

4. Sawai, T. Mechanisms of bacterial resistance to beta-lactams by beta-lactamases / T. Sawai // *Nippon Rinsho.* – 1997 May. – Vol. 55, N 5. – P. 1225-1230.

5. Trehan, I. Inhibition of AmpC beta-lactamase through a destabilizing interaction in the active site / I. Trehan, B. M. Beadle, B. K. Shoichet // *Biochemistry.* – 2001 Jul. – Vol. 40, N 27. – P. 7992-7999.

6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 10th informational supplement // *NCCLS Document M100-S9.* – 1999. – P. 141-156.

7. Решедько, Г. К. Особенности определения чувствительности микроорганизмов диско-диффузионным методом / Г. К. Решедько, О. У. Стецюк // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 348-354.

8. Basic laboratory procedures in clinical bacteriology / J. Vandepitte [et al.]. – Geneva : World Health Organization (WHO), 1991. – 128 p.

9. Энтеробактерии : рук. для врачей / И. В. Голубева [и др.] ; под ред. В. И. Покровского. – М. : Медицина, – 1985. – 320 с.

10. Desgrandchamps, D. Antibiotics 1992: mechanism of resistance and its clinical relevance / D. Desgrandchamps // *Schweiz. Med. Wochenschr.* – 1992 Feb. – Vol. 122, N 8. – P. 247-256.

11. Livermore, D. M. Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics / D. M. Livermore // *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* – 1991. – Vol. 78. – P. 7-16.

12. Medeiros, A. A. Spread of a «Pseudomonas-specific» beta-lactamase to plasmids of enterobacteria / A. A. Medeiros, R. W. Hedges, G. A. Jacoby // *J. Bacteriol.* – 1982 Feb. – Vol. 149, N 2. – P. 700-707.

13. Occurrence and mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics in clinically important species of Enterobacter / D. Micháľková-Papajová [et al.] // *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* – 2001 Aug. – Vol. 50, N 3. – P. 121-130.

14. Okamoto, R. AmpC beta-lactamases producing bacteria / R. Okamoto, R. Nakano // *Nippon Rinsho.* – 2001 Apr. – Vol. 59, N 4. – P. 707-711.

15. Philippon, A. Beta-lactamases of Gram negative bacteria: never-ending clockwork / A. Philippon, G. Arlet // Ann. Biol. Clin. – 2006 Jan-Feb. – Vol. 64, N 1. – P. 37-51.
16. Characterization of endemic *Shigella flexneri* strains in Somalia: antimicrobial resistance, plasmid profiles, and serotype correlation / M. Casalino [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1994 May. – Vol. 32, N 5. – P. 1179-1183.
17. Novel method for detection of b-lactamases by using a chromogenic cephalosporin substrate / H. C. O'Callaghan [et al.] // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 1972 Apr. – Vol. 1, N 4. – P. 283-288.

Поступила 30.09.2014 г.

Принята в печать 07.10.2014 г.

Сведения об авторах:

Семенов В.М. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Дмитраченко Т.И. – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Жильцов И.В. – д.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Кубраков К.М. – к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Зенькова С.К. – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Скворцова В.В. – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Веремей И.С. – старший лаборант кафедры инфекционных болезней 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 инфекционных болезней. Тел. моб.: +375 (29) 681-61-06 – Семенов Валерий Михайлович.

СКАБИОЗНАЯ ЭРИТРОДЕРМИЯ – НОВЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ВАРИАНТ ЧЕСОТКИ

СОКОЛОВА Т.В.*, МАЛЯРЧУК А.П.*, АДАСКЕВИЧ В.П., ЛОПАТИНА Ю.В.*****

*Медицинский институт усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств», Российская Федерация

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

***ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Российская Федерация

Резюме.

Эритродермия (эксфолиативный дерматит) считается неотложным состоянием в дерматологии и характеризуется поражением не менее 90% кожных покровов с явлениями гиперемии, шелушения, кожного зуда, лимфаденопатии, лихорадки. Наиболее частой причиной эритродермии являются предшествующие дерматозы (псориаз, атопический дерматит, экзема, себорейный дерматит, красный волосяной лишай, красный плоский лишай, листовидная пузырчатка), медикаментозные токсидермии, лимфома и лейкемия, неоплазии внутренних органов. Эритродермия является диагностически значимым клиническим проявлением норвежской чесотки.

Цель – описать особенности течения скабиозной эритродермии как самостоятельного редкого варианта чесотки, оценить численность чесоточных клещей на больном и в его окружении и разработать дифференциально-диагностические критерии с норвежской чесоткой.

Материалы и методы. Обследовано 5 больных чесоткой, основным клиническим проявлением которой была эритродермия. Все пациентки – женщины в возрасте от 42 до 89 лет. Продолжительность заболевания от 8 месяцев до 1 года. Причины развития эритродермии были различные. Использовались клинические, дерматоскопические, микроскопические, параклинические методы исследования.

Результаты. Впервые приведено описание новой клинической формы чесотки – скабиозной эритродермии. В основу положен анализ 5 случаев чесотки, основным клиническим проявлением которой является диффузная эритродермия. Приведены диагностические критерии скабиозной эритродермии и представлен дифференциальный диагноз с норвежской чесоткой. Впервые оценен инвазивный потенциал данной формы заболевания на больном и вне его.

Ключевые слова: скабиозная эритродермия, норвежская чесотка, дерматоскопия, дифференциальный диагноз.

Abstract.

Erythroderma (exfoliative dermatitis) is an emergency condition in dermatology in which not less than 90% of skin surface is affected. The characteristic features are erythema, skin scaling and itching, fever and lymphadenopathy. The most common causes of erythroderma are pre-existent dermatoses (psoriasis, atopic dermatitis, eczema, seborrheic dermatitis, lichen ruber pilaris, lichen planus, pemphigus foliaceus), drug reactions, lymphoma and leukemia, visceral neoplasias. Erythroderma is a diagnostically relevant clinical manifestation of Norwegian scabies.

Objectives: To describe clinical peculiarities of scabious erythroderma as a special rare form of scabies, to assess the number of itch mites on a patient and in his/her environment and to work out the differential-diagnostic criteria of Norwegian scabies.

Material and methods: We examined 5 patients with scabies, the main clinical manifestation of which was erythroderma. All patients were women aged from 42 to 89 years. The disease duration was from 8 months to 1 year. The causes of erythroderma development were different. Clinical and paraclinical methods of investigation alongside with dermatoscopy and microscopy were used.

Results: For the first time the description of a new clinical form of scabies – scabious erythroderma – has been provided. It is based on the analysis of the 5 cases of scabies, the main clinical manifestation of which is diffuse erythroderma. The diagnostic criteria of scabious erythroderma and differential diagnosis of Norwegian scabies

have been given. For the first time the invasive potential of this form of the disease has been evaluated on the patient and outside him/her.

Key words: scabious erythroderma, Norwegian scabies, dermatoscopy, differential diagnosis.

Эритродермия – заболевание, характеризующееся эритемой и шелушением, охватывающим не менее 90% кожного покрова. Первичные очаги, являющиеся важным ключом для понимания эволюции заболевания, часто скрыты [1]. Наиболее частыми причинами эритродермии могут быть предшествующие дерматозы (псориаз, атопический дерматит, экзема, себорейный дерматит, красный волосяной лишай, красный плоский лишай, листовидная пузырчатка, буллезный пемфигоид), лекарственная аллергия, лимфома и лейкемия, неоплазии внутренних органов [1-4].

Эритродермия является диагностически значимым клиническим проявлением норвежской чесотки [1, 5, 6]. Последняя впервые была описана Даниэльсенем и Беком в Норвегии в 1847 году. Другими синонимами норвежской чесотки являются корковая, или крустозная, чесотка. В этих названиях отражается основной клинический симптом заболевания – образование массивных корковых наслоений на различных участках кожного покрова. Помимо корок и эритродермии, при норвежской чесотке обычно выявляются множественные чесоточные ходы, полиморфные высыпания (папулы, везикулы, пустулы), а так же корочки и чешуйки. Поэтому полагают, что наиболее подходящим названием для данной формы заболевания явилось бы «scabies Danielsen-Boeck» с определениями «crustosa, erythematosa», «erythematosa» [7].

Причины возникновения и особенности течения норвежской чесотки достаточно полно систематизированы в монографии Т.В.Соколовой и соавт. (1989) [5]. За последние два десятилетия описаны случаи норвежской чесотки при инфицировании ВИЧ [8-11], у лиц пожилого возраста и инвалидов [12-13] и как редкие наблюдения при астроцитоме головного мозга [14], наркомании [15], при сочетании болезни Дауна, диффузного жирового гепатоза, анемии, паренхиматозной дистрофии внутренних органов, кахексии [16], буллезном пемфигоиде при лечении системными кортикостероидами [17], врожденной эритродермии [18], при ис-

пользовании иммунодепрессантов нового поколения – тоцилизумаба [19] и циклоспорина [20], воздействии на кожу пестицидов [21]. В редких случаях регистрируют случаи норвежской чесотки и без сопутствующей патологии: у 24-летнего мужчины [22], беременной [23], детей [24-25].

Основной симптом норвежской чесотки – массивные корки. Их толщина колеблется от нескольких мм до 2-3 см. В некоторых случаях корковые наслоения могут покрывать значительные участки кожного покрова, напоминая сплошной роговой панцирь, ограничивающий движения и делающий их болезненными. Цвет корок отличается большим разнообразием – грязно-серый с примесью крови, желто-зеленый, темно-бурый, бело-гипсовый. Поверхность корок шероховатая, покрыта трещинами, бородавчатыми разрастаниями, которые напоминают рупии. Корки, как правило, возникают в местах типичной локализации чесоточных ходов (кисти, стопы, локти, ягодицы и др.). Верхние слои корок плотные, а нижние рыхлые. Между ними обнаруживается большое количество взрослых и неполовозрелых клещей. На нижней поверхности корок видны извилистые углубления, соответствующие чесоточным ходам. Корки плотно сидят на поверхности кожи, а при их насильственном снятии обнаруживаются обширные мокнущие эрозии. Ходы в корках расположены в несколько этажей. На нижней поверхности наслоений можно обнаружить самок, самцов, нимф, личинок, яйца, а в толще корок – мертвых клещей, погибшие яйца, опустевшие яйцевые оболочки. Число клещей на больном норвежской чесоткой велико и заболевание отличается высокой контагиозностью с возникновением вокруг больного локальных эпидемий.

Эритродермия – второй диагностически значимый симптом норвежской чесотки [6, 13, 16, 26-31]. Считают, что причиной эритродермии при данной патологии является золотистый стафилококк, колонизирующий чесоточные ходы [32, 33]. Методом сканирующей электронной микроскопии чесоточных ходов у пожилой женщины с эритродермией при

норвежской чесотке в ходах обнаружен золотистый стафилококк, а при бактериологическом посеве содержимого ходов – золотистый и гемолитический стафилококки [34]. Важно отметить наблюдения авторов, указавших, что при норвежской чесотке, возникающей на фоне лечения кортикостероидами, как системными, так и топическими, эритродермия развивается в более ранние сроки, чем без их использования [35, 36].

Диагностически значимыми критериями норвежской чесотки являются также поражение ногтей (серые, с бугристой поверхностью, легко крошатся, край изъеден, иногда полная утрата с образованием на месте ногтевых пластинок мощных эпидермальных наслоений по типу корок); увеличение лимфатических узлов (полиаденопатия); повышение температуры тела на протяжении всего заболевания; ладонно-подошвенный гиперкератоз; изменение волос (сухие, пепельно-серые, без блеска), вплоть до алопеции; неприятный запах, исходящий от больного (квашеного тела) [6, 26-31, 37].

В зарубежной литературе описано несколько случаев чесотки, при которых основным клиническим симптомом является выраженная эритродермия, а заболевание очень контагиозно [38, 39]. Однако авторы не выделили этот вариант течения дерматоза в самостоятельный. Подробное описание эритродермической формы чесотки, как редкого варианта течения заболевания, в литературе отсутствует. Поэтому ряд авторов при обнаружении участков гиперкератоза, которые по сути дела, не являются корками, описывают эти случаи как норвежскую чесотку [38, 39, 41, 42]. В действительности данная форма заболевания может быть обозначена как скабиозная эритродермия. Можно полагать, что таких случаев значительно больше. Известно, что норвежская чесотка может носить и локальный характер, когда корки имеются лишь на отдельных участках кожного покрова [7, 40-42].

Целью исследования было описать особенности течения скабиозной эритродермии как самостоятельного редкого варианта чесотки, оценить численность чесоточных клещей на больном и в его окружении и разработать дифференциально-диагностические критерии с норвежской чесоткой.

Методы

Обследовано 5 больных чесоткой, основным клиническим проявлением которой была эритродермия. Все пациентки – женщины в возрасте 42, 72, 76, 84 и 89 лет. Данность заболевания от 8 месяцев до 1 года. Причины развития эритродермии были различные. У первой пациентки (42 года) заболевание возникло на фоне системной красной волчанки, в комплексную терапию которой был включен преднизолон 60 мг в сутки в течение 3 месяцев. Двум больным (72 и 76 лет) ошибочно диагностирован аллергический контактный дерматит, а затем токсикодермия. В течение 8-9 месяцев они получали антигистаминные, десенсибилизирующие препараты внутрь и топические глюкокортикостероиды (ТКС) наружно. Эритродермия возникла спустя 2 мес. после назначения ТКС. Четвертая больная (84 года) выявлена в психоневрологическом стационаре. В связи с шизофренией длительное время получала психотропные препараты, а наружно – мазь синаflan. Пятая пациентка (89 лет) с диагнозом «аллергический дерматит», а затем «токсикодермия», в течение года получала антигистаминные препараты, ТКС, а затем 3 месяца внутримышечно дипроспан. Эритродермия возникла спустя 2 месяца после начала инъекций дипроспана.

Лабораторно диагноз чесотки подтвержден во всех случаях. Использовали методы извлечения клеща иглой, соскоба чесоточных ходов и высыпаний с применением молочной кислоты и дерматоскопию, которая выполнялась с помощью дерматоскопа DELTA 20, USB-микроскопов различных модификаций. Путем полного подсчета чесоточных ходов визуально и при помощи дерматоскопа определяли паразитарный индекс. У пятой пациентки подсчитали число клещей в поле зрения стандартного дерматоскопа на площади 1 см² во внешне неизменной коже и в очагах эритродермии. Проведено сравнение эффективности диагностики чесотки методом «скотч-проб» [43, 44] и дерматоскопии. При проведении «скотч-пробы» кусочек прозрачного скотча размером 2х5 см наклеивали на пораженный участок кожного покрова на несколько секунд, затем быстро удаляли. Использованный скотч приклеивали к предмет-

ному стеклу и микроскопировали. Сравнили численность клещей на разных стадиях развития в двух соскобах эпидермиса (живот, бедро) и в 4 скотч-пробах (стопа, грудь, спина и бедро). Определили численность клещей вне больного по их наличию на простыне, где лежала пациентка. Для этой цели липкую ленту размером 2x5 см прикладывали к десяти участкам простыни.

Результаты собственных исследований

Анализ пяти клинических случаев позволил выделить скабиозную эритродермию в самостоятельную редкую форму чесотки. Ее клинико-диагностическими критериями являются:

1. Развитие заболевания на фоне приема препаратов, ослабляющих зуд: системные и ТКС, психотропные, антигистаминные, десенсибилизирующие препараты. Подавление зуда способствует меньшему расчесыванию кожи и сохранению в ней клещей. Происходит бесконтрольное увеличение численности их популяции.

2. Значительная давность заболевания (более 8 мес), при раннем появлении эритродермии (через 2-3 мес.) после назначения системных, ТКС, нередко в комбинации с антигистаминными и/или психотропными препаратами.

3. Особый характер зуда – менее выраженный, диффузный, усиливается к вечеру, следы расчесов отсутствуют. Больные, как правило, не расчесывают, а растирают кожу ладонями.

4. Наличие генерализованной эритемы с инфильтрацией (эритродермии) и ксерозом при минимальном шелушении.

5. Появление участков гиперкератоза в местах постоянного давления (ягодицы, локти).

6. Отсутствие корок.

7. Наличие только мелких пустул (остеофолликулитов) с небольшой инфильтрацией в основании.

8. Большое число чесоточных ходов в местах типичной локализации (кисти, запястья, стопы) – 50-310 на анатомическую область.

9. Наличие чесоточных ходов на лице, шее, в межлопаточной области, где они всегда отсутствуют при типичной чесотке.

10. Преобладание коротких чесоточных ходов длиной 2-3 мм, сделанных в большинстве случаев неполовозрелыми стадиями чесоточного клеща (личинками, нимфами), которые в литературе получили название метаморфических [5].

11. Выражен стойкий белый дермографизм.

12. Методом дерматоскопии клещи визуализация клещей в значительном количестве не только в ходах, но и в эритродермически измененной и внешне неизменной коже.

13. Заражены все лица, контактировавшие с больным.

В качестве примера приводим выписку из истории болезни и фотографии больной со скабиозной эритродермией, выявленной в июне 2013 года.

Больная С., 89 лет, поступила в июне 2013 г. в КВО одного из московских военных госпиталей с жалобами на поражение всего кожного покрова, умеренный кожный зуд, усиливающийся вечером, зябкость (несмотря на высокую температуру окружающего воздуха). Больна в течение года. Начало заболевания ни с чем не связывает. Полагала, что изменения кожи – результат «аллергии» (в прошлом работала медицинской сестрой). Первым симптомом заболевания был кожный зуд в межлопаточной области, который постепенно распространился на другие участки кожи. Дочь, ухаживающую за пациенткой, также беспокоил небольшой зуд. Лечились самостоятельно антигистаминными препаратами и втиранием противозудных средств (меновазин, фенистил гель, боро плюс). Эффекта от самолечения не было. Обратились в КВД по месту жительства. Дочь о наличии зуда у себя умолчала. Поставлен диагноз распространенный аллергический дерматит. Назначено лечение: антигистаминные и десенсибилизирующие препараты, кремы с ТКС. Наступило незначительное кратковременное улучшение. В дальнейшем пациентку консультировали еще четыре дерматолога в частных медицинских центрах г. Москвы. Диагноз оставался прежним, а лечение мало отличалось от предыдущего. Эффект от проводимой терапии отсутствовал. За три месяца до поступления в стационар один из дерматологов назначил дипроспан по 2 инъекции в месяц и кремы с ТКС (дермовеит, кутивейт). На фоне субъективного снижения интенсивности зуда появились очаги покраснения, которые быстро распространились по всему кожному покрову и приняли характер эритродермии. Пациентка в очередной раз обратилась в лечебно-диагностический центр, где



Рисунок 1 – Скабиозная эритродермия у пациентки С., 89 лет.

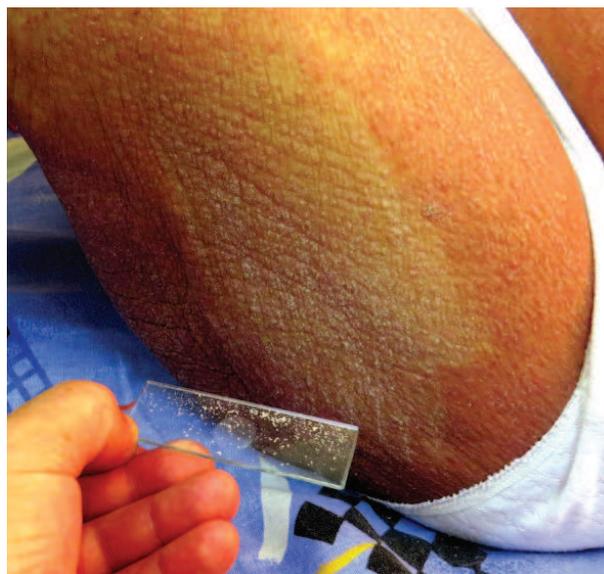


Рисунок 2 – Белый дермографизм, наблюдаемый при соскобе кожи на чесоточного клеща при скабиозной эритродермии.

был установлен диагноз «токсикодермия» и направлена на стационарное лечение.

При поступлении в отделение состояние больной удовлетворительное, температура тела нормальная. Состояние внутренних органов и выявленная патология в целом соответствует преклонному возрасту пациентки. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненны.

Локальный статус: процесс носит универсальный характер, захватывая все тело (рис. 1). Кожа застойно красного цвета, сухая, инфильтрирова-

на, пигментирована и лихенифицирована, местами шелушится. На ощупь кожа теплая, плотная, шершавая. Дермографизм белый (рис. 2). Корки отсутствуют. В области межъягодичной складки (рис. 3) и локтей (рис. 4) очаговый гиперкератоз сероватого цвета с плотно сидящими чешуйками. Следов расчесов практически нет. На коже лица в области лба, век, щек, красной каймы губ, подбородка, ушных раковин на фоне умеренной гиперемии очаги инфильтрации красного цвета. Кожа волосистой части головы бледная, без признаков воспаления. На коже



Рисунок 3 – Очаговый гиперкератоз в области ягодиц при скабиозной эритродермии.



Рисунок 5 – Чесоточные ходы на лице при скабиозной эритродермии.



Рисунок 4 – Очаговый гиперкератоз в области локтей при скабиозной эритродермии.

плеч и голеней мелкие очаги не измененной кожи. На коже ладоней и своде подошв воспалительные изменения выражены слабо. Визуализируется большое число свежих и разрушенных чесоточных ходов различной длины, большая часть которых приурочена к кожным складкам. Число выявленных без использования дерматоскопа чесоточных ходов составляло на ладонях – 186, на подошвах – 81, в области ареол молочных желез – 34. На других участках

кожи чесоточные ходы без дерматоскопа визуализировались очень плохо.

Данные лабораторного обследования. В общем анализе крови умеренный лейкоцитоз $13,6 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 3 мм/ч. Биохимические исследования – гипопроteinемия 52 г/л. Другие биохимические показатели и общий анализ мочи в норме.

Дерматоскопия. На всех участках кожного покрова обнаружены многочисленные чесоточные ходы, в том числе на лице (рис. 5), на волосистой части головы по границе роста волос (рис. 6), в межлопаточной области (рис. 7), на лобке (рис. 8). Чесоточные клещи (от 5 до 30 на 1 см^2) обнаружены вне чесоточных ходов (рис. 8), в том числе на внешне мало измененных участках кожи (рис. 9). Численность клещей преобладала на участках кожного покрова с резко выраженными воспалительными явлениями.

Для сопоставления результатов обнаружения клещей на ладони визуально и методом дерматоскопии их подсчитали на участке кожного покрова площадью 4 см^2 . Визуально выявлялись только самки чесоточных клещей, находящиеся в чесоточных ходах (всего 19). При дерматоскопии клещи выявлялись и вне ходов. Их было в 2,2 раза больше (41).

Результаты микроскопического исследования соскобов кожи приведены в таблице 1.

Число паразитарных элементов в соскобах напрямую зависело от величины участка кожного покрова, с которого соскабливался эпидермис. В соскобе с бедра (размер $6 \times 8 \text{ см}$) выявлено 17 паразитарных элементов, в соскобе с живота (размер $20 \times 10 \text{ см}$) – 25. Преобладали взрослые особи (сам-



Рисунок 6 – Чесоточные ходы на волосистой части головы по границе роста волос при скабиозной эритродермии.



Рисунок 7 – Чесоточные ходы на коже межлопаточной области при скабиозной эритродермии.

ки и самцы) (40,5%). Треть (33,3%) выборки была представлена яйцами. Опустевшие яйцевые оболочки обнаружены в 19,1% случаев, личинки – в 7,1%. Полученные данные свидетельствуют, о высоком уровне колонизации чесоточными клещами тех участков кожного покрова, которые при типичной чесотке поражаются незначительно. Преобладание в соскобах самок, яиц и наличие опустевших яйцевых оболочек свидетельствует о наличии чесоточных ходов, которые при типичной чесотке приурочены к кистям, запястья и стопам.

Для диагностики чесотки использованы скотч-пробы. Результаты представлены в таблице 2.

Методом скотч-проб, взятых с 4-х участков кожного покрова, обнаружено 15 чесоточных

клещей на разных стадиях развития. Преобладали взрослые особи (имаго). Самок было 6, самцов – 3. Выявлены также личинки (6) и нимфы (1). Яйца и опустевшие яйцевые оболочки отсутствовали. Клещи выявлялись не только на местах типичной локализации чесоточных ходов (стопы), но и на тех участках кожного покрова, где при типичной чесотке локализуются высыпания метаморфической части жизненного цикла (живот, бедро, грудь).

Сравнение эффективности дерматоскопии и метода скотч-проб показало значительное преимущество первого метода. В 4-х скотч-пробах число выявленных клещей на площади 10 см² колебалось от 2 до 6 особей. При дерматоскопии на площади того же размера было обнаружено на стопе 35 кле-

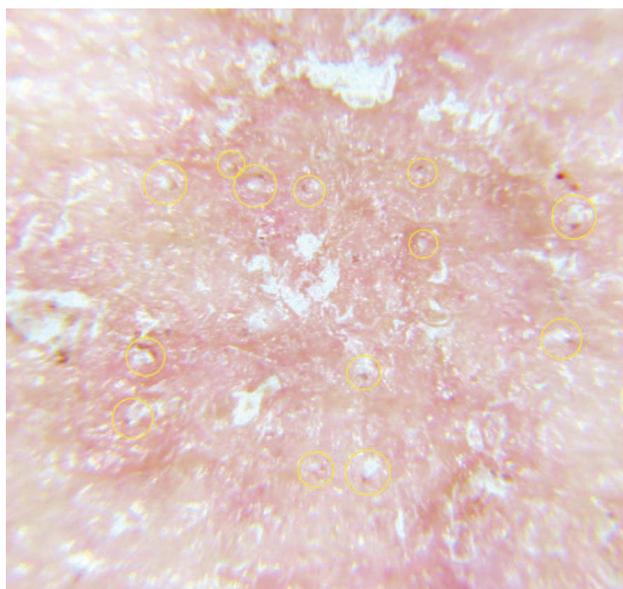


Рисунок 8 – Чесоточные клещи вне чесоточных ходов при скабиозной эритродермии.

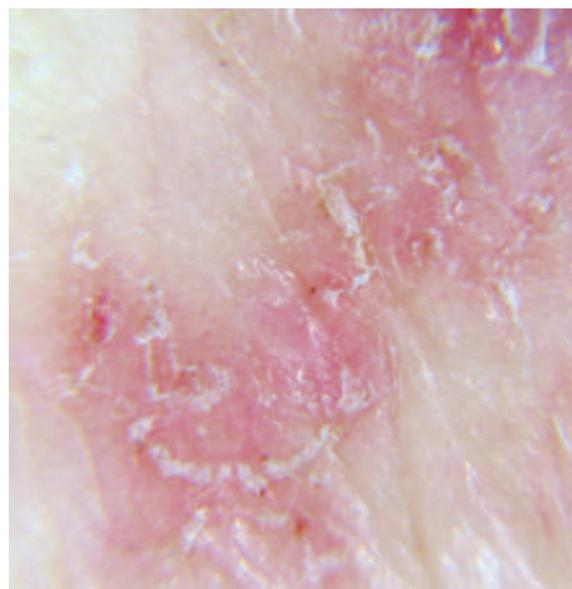


Рисунок 9 – Чесоточные клещи во внешне мало измененной коже (область средней трети голени) при скабиозной эритродермии.

Таблица 1 – Паразитарные элементы в соскобах эпидермиса

Место забора материала	Самки	Самцы	Личинки	Нимфы	Яйца	Яйцевые оболочки	Всего
Соскоб с бедра (6x8 см)	6	6	0	0	3	2	17
Соскоб с живота (20x10 см)	4	1	3	0	11	6	25
Всего	10	7	3	0	14	8	42

Таблица 2 – Паразитарные элементы в скотч-пробах с различных участков кожного покрова

Место забора материала	Самки	Самцы	Личинки	Нимфы	Яйца	Яйцевые оболочки	Всего
Стопа	1	3	2	0	0	0	6
Живот	0	0	2	0	0	0	2
Бедро	4	0	0	0	0	0	4
Грудь	1	0	1	1	0	0	5
Всего	6	3	5	1	0	0	15

щей, животе – 12, бедре – 22, груди – 15.

Для паразитологического обследования простыни, на которой лежала пациентка сделано 3 скотч-пробы (рис. 10 а, б). Обнаружено 9 самок, 6 самцов, 11 личинок, 1 нимфа и 4 яйца. Полученные данные свидетельствуют о высоком инвазивном потенциале данной формы заболевания. Не случайно, все члены семьи, ухаживающие за больной, имели чесотку.

На основании клинических, дерматоскопических и микроскопических данных установлен диагноз: чесотка, скабиозная эритродермия.

Больную обработали 20% мазью бензилбензоата. На следующий день проведена оценка эффективности лечения по воздействию на возбудителя. При извлечении клещей их чесоточных ходов сохраняли подвижность 67% экземпляров, из внешне неизмененной кожи – 92%. В скотч-пробах с поверхности простыни из 27 клещей 23 (85,2%) сохраняли подвижность. Мазь бензилбензоата втирали однократно вечером в весь кожный покров в течение 7 дней. Одновременно назначали лоратадин внутрь. На восьмые сутки инфильтрация и интенсивность гиперемии кожи значительно

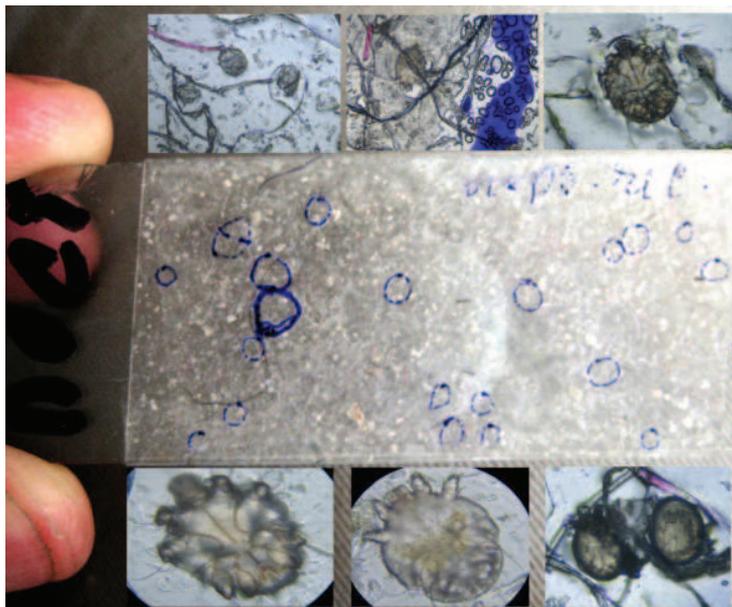


Рисунок 10 – Скотч-проба с поверхности постельного белья: а – стекло с липкой лентой и обозначенными паразитарными элементами, б – паразитарные элементы, прилипшие к скотчу (яйца, личинка).

уменьшились, количество клещей при дерматоскопии снизилось до 1-3 на см², подвижных не было. Скотч-пробы с поверхности кожи и белья были отрицательными. Дальнейшая терапия проводилась неспецифическими гипосенсибилизирующими средствами (натрия тиосульфат) и антигистаминными (хлоропирамин) препаратами. Наружно применяли смягчающие средства (кольд-крем).

Обсуждение

Скабиозная эритродермия является редкой клинической формой чесотки. Она, по сути дела, предшествует норвежской чесотке, основными клиническими проявлениями которой являются эритродермия и множественные корки. Так как скабиозная эритродермия ранее по данным литературы не выделена в самостоятельную форму чесотки, то многие авторы пытаются «притянуть» ее к норвежской чесотке, оценивая гиперкератотические наслоения как корки, которые таковыми не являются. Учитывая данные литературы, подтверждающие электронно-микроскопическим и бактериологическим методами колонизацию чесоточных ходов золотистым стафилококком при норвежской чесотке, можно полагать, что на первом этапе данный возбудитель является супераллергеном. При этом развивается аллергическая реакция, напоминающая таковую при токсикодермии, атопическом дерматите (эритродермия Хила), псориазе. В дальнейшем происходит

выраженная экссудация с образованием массивных многослойных корок, нередко приуроченных к местам локализации чесоточных ходов. Это уже норвежская или корковая чесотка.

Обе формы чесотки имеют ряд общих признаков:

- возникают при заболеваниях/состояниях, резко ослабляющих зуд, что способствует быстрому увеличению численности клещей на больном;

- наличие выраженной эритродермии, как одного из диагностически значимых критериев;

- поражение лица, шеи, волосистой части головы;

- наличие множественных чесоточных ходов в местах их типичной локализации (кисти, запястья, стопы, локти, половые органы мужчин);

- наличие фолликулярных папул на фоне эритродермии и на участках внешне неизменной кожи, лентикулярных папул на половых органах мужчин, а у лиц обоего пола – в аксиллярной области, на ягодицах, животе, небольшого числа везикул на кистях и стопах;

- возникновение микроэпидемий вокруг больных – заражение членов семьи, медицинских работников, больных, находящихся в одной палате.

В то же время между данными клиническими формами чесотки имеются существен-

ные различия, которые приведены в таблице 3. Ими может руководствоваться врач, чтобы отличить норвежскую чесотку от скабиозной эритродермии.

По эффективности диагностики первое место занимает дерматоскопия, второе – микроскопирование соскобов эпидермиса и тре-

тье – скотч-пробы. Наш опыт свидетельствует, что у больных типичной чесоткой в скотч-пробах клещи обнаруживаются крайне редко.

Результаты обследования постельных принадлежностей больного скабиозной эритродермией свидетельствуют о высокой контагиозности этой формы чесотки. Поэтому

Таблица 3 – Дифференциальная диагностика норвежской чесотки и скабиозной эритродермии

Признак	Норвежская чесотка	Скабиозная эритродермия
Наиболее частые причины возникновения	Иммуносупрессивные состояния, связанные с длительным приемом гормональных и цитостатических препаратов по поводу трансплантации органов и тяжелых заболеваний (лейкозы, синдром Блума, системная красная волчанка и др.), при нарушениях периферической чувствительности (лепра, спинная сухотка, сирингомиелия, детский паралич и т.п.), конституциональных аномалиях ороговения (гипо- и авитаминоз А), у ВИЧ-инфицированных, при слабоумии, болезни Дауна, инфантилизме, идиотии, сенильной деменции, на фоне генерализованного кандидоза, псориатической эритродермии, атопического дерматита и т.д.	Длительное использование системных и топических кортикостероидов, антигистаминных препаратов, психотропных средств в случае диагностической ошибки.
Характер зуда	Часто полностью отсутствует или слабый в местах локализации корок	Слабый диффузный. Больные, как правило, не расчесывают, а растирают кожу ладонями.
Основной клинический симптом	Множественные массивные корки на фоне эритродермии	Только эритродермия
Сроки появления эритродермии	Поздно (через 8-12 мес. после заражения)	Рано (через 2-3 мес. после начала кортикостероидной терапии)
Локализация участков гиперкератоза	Ладони, подошвы	Места давления (локти, ягодицы)
Число чесоточных клещей	Большое: не поддается подсчету	До 30 на 1 см ²
Скотч-проба с поверхности кожи	Всегда много клещей во всех пробах	Единичные клещи
Скотч-проба с поверхности простыни	Клещи многочисленны	Умеренное количество клещей
Верификация чесоточных ходов	Чаще на местах их типичной локализации (кисти, запястья, запястья, половые органы мужчин)	На любом участке кожного покрова, в том числе на лице, шее, волосистой части головы, в межлопаточной области
Характер ходов	Преобладание типичных чесоточных ходов длиной 5-7 мм	Преобладание коротких чесоточных ходов, длина которых составляет 2-3 мм, проделанных неполовозрелыми стадиями развития чесоточного клеща
Поражение ногтей	Наблюдается часто	Отсутствует
Увеличение лимфатических узлов	Наблюдается практически всегда	Отсутствует
Повышение температуры тела	Наблюдается часто	Отсутствует
Изменение цвета волос, алопеция	Встречаются часто	Не характерно
Неприятный запах, исходящий от больного	Частый симптом	Отсутствует

при госпитализации пациента в стационар или при лечении в домашних условиях следует проводить ежедневную дезинфекцию его нательных и постельных принадлежностей.

Заключение

Впервые приведено описание новой клинической формы чесотки – скабиозной эритродермии, в основу которого был положен анализ пяти случаев чесотки с основным клиническим проявлением в виде диффузной эритродермии. Приведены диагностические критерии скабиозной эритродермии и представлен дифференциальный диагноз с норвежской чесоткой.

Литература

1. Адаскевич, В. П. Эритродермии / В. П. Адаскевич // *Дерматология : прилож. к журн. «Consilium Medicum»*. – 2009. – № 2. – С. 28-33.
2. Erythroderma: analysis of 247 cases / С. Vasconcellos [et al.] // *Revista de Saúde Pública*. – 1995 Jun. – Vol. 29, N 3. – P. 177-182.
3. Erythroderma: a clinical study of 97 cases / М. Akhyani [et al.] // *BMC Dermatol.* – 2005. – Vol. 9, N 5. – P. 1-5.
4. Erythroderma in adults: a report of 80 cases / В. М. Rym [et al.] // *Int. J. Dermatol.* – 2005. – Vol. 44, N 9. – P. 731-735.
5. Соколова, Т. В. Чесотка / Т. В. Соколова, Р. Ф. Федоровская, А. Б. Ланге. – М. : Медицина; 1989. – 175 с.
6. Oral treatment of crusted scabies with ivermectin: report of two cases / S. C. Cestari [et al.] // *Pediatr. Dermatol.* – 2000 Sep-Oct. – Vol. 17, N 5. – P. 410-414.
7. Хаймовский, Д. И. Случай норвежской чесотки / Д. И. Хаймовский, П. Ю. Шенфельд, Е. М. Демьховский // *Вестник дерматологической венерологии*. – 1940. – № 1. – С. 55-57.
8. Diagnostic dilemma: crusted scabies superimposed on psoriatic erythroderma in a patient with acquired immunodeficiency syndrome / В. S. Fuchs [et al.] // *Skinmed.* – 2007 May-Jun. – Vol. 6, N 3. – P. 142-144.
9. Freitas, A. Human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1), strongyloidiasis and scabies. Infections and associations to considerate / A. Freitas // *Invest. Clin.* – 2008 Dec. – Vol. 49, N 4. – P. 455-446.
10. Karthikeyan, K. Crusted scabies / K. Karthikeyan // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2009 Jul-Aug. – Vol. 75, N 4. – P. 340-347.
11. Scabies outbreak in an intensive care unit with 1,659 exposed individuals-key factors for controlling the outbreak / М. Buehlmann [et al.] // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2009 Apr. – Vol. 30, N 4. – P. 354-360.
12. Rothe, M. J. Life-threatening erythroderma: diagnosing and treating the “red man” / М. J. Rothe, M. L. Bernstein, J. M. Grant-Kels // *Clinics in dermatology*. – 2005 Mar-Apr. – Vol. 23, N 2. – P. 206-217.
13. Norwegian scabies presenting as erythroderma / V. Mehta [et al.] // *Ind. J. Dermatol. Vener. Leprol.* – 2009 Nov-Dec. – Vol. 75, N 6. – P. 609-610.
14. Crusted scabies in a patient with brain astrocytoma: report of a case / Н. Mortazavi [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2010 Jun. – Vol. 14, N 6. – P. 526-527.
15. Lesson of the week Norwegian scabies misdiagnosed as an adverse drug reaction / D. S. Almond [et al.] // *British Med. J.* – 2000 Jan. – Vol. 320, N 7226. – P. 35-36.
16. Нехамкин, П. Б. Случаи норвежской чесотки на территории Свердловской области / П. Б. Нехамкин, Е. А. Сарафанова, Е. Б. Корюкина // *Межрег. науч.-практ. конф. дерматовенерологов*. – Екатеринбург, 2005. – С. 34.
17. Norwegian scabies in immunosuppressed patient misdiagnosed as an adverse drug reaction / D. Svecova [et al.] // *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* – 2009 Aug. – Vol. 58, N 3. – P. 121-123.
18. Chosidow, O. Scabies and pediculosis / O. Chosidow // *The Lancet*. – 2000 Mar. – Vol. 355, N 9206. – P. 819-826.
19. Crusted Norwegian scabies, an opportunistic infection, with tocilizumab in rheumatoid arthritis / К. Baccouche [et al.] // *Joint Bone Spine*. – 2011 Jul. – Vol. 78, N 4. – P. 402-404.
20. Monari, P. Norwegian scabies in a healthy woman during oral cyclosporine therapy / P. Monari, R. Sala, P. Calzavara-Pinton // *European journal of dermatology*. – 2007 Mar-Apr. – Vol. 17, N 2. – P. 173.
21. Фелькер, А. Я. Норвежская чесотка / А. Я. Фелькер // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 1992. – № 4. – С. 67-69.
22. Ekmekci, T. R. Erythrodermic crusted scabies in a young healthy man / T. R. Ekmekci, A. Koslu // *Dermatology Online Journal*. – 2012 Oct. – Vol. 12, N 6. – P. 23.
23. Judge, M. R. Crusted scabies in pregnancy / M. R. Judge, A. Kobza-Black // *Br. J. Dermatol.* – 1995 Jan. – Vol. 132, N 1. – P. 116-119.
24. Crusted scabies in a healthy infant / V. Baysal [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2004 Mar. – Vol. 18, N 2. – P. 188-190.
25. Gladstone, H. B. Crusted scabies in an immunocompetent child: treatment with ivermectin / H. B. Gladstone, G. L. Darmstadt // *Pediatr. Dermatol.* – 2000 Mar-Apr. – Vol. 17, N 2. – P. 144-148.

26. Ведерников, В. А. Случай норвежской чесотки / В. А. Ведерников // Вопросы экспериментальной и клинической дерматовенерологии. – 1944. – Вып. 1. – С. 148-153.
27. Клиника болезней кожи / под ред. А. П. Иордана. – М. : Гос. мед. изд-во, 1934. – 710 с.
28. Модестов, В. К. К вопросу о норвежской чесотке / В. К. Модестов // Русский вестник дерматологии. – 1930. – № 8/9. – С. 697-708.
29. Соколова, Т. В. Случай норвежской чесотки / Т. В. Соколова // Вестник дерматологии и венерологии. – 1985. – № 8. – С. 59-63.
30. Соколова, Т. В. Случай норвежской чесотки у больной гипопаратиреозом / Т. В. Соколова, И. Е. Сизов, Н. А. Негородова // Вестник дерматологии и венерологии. – 1990. – № 10. – С. 67-70.
31. Norwegian scabies, a rare diagnosis in Tunisia / A. Mebazaa [et al.] // La Tunisie médicale. – 2006 Oct. – Vol. 84, N 10. – P. 654-657.
32. O'Donnell, B. F. Management of crusted scabies / B. F. O'Donnell, S. O'Loughlin, F. C. Powell // International journal of dermatology. – 1990 May. – Vol. 29, N 4. – P. 258-266.
33. Editorial Response: Of Mites and Men - Lessons in Scabies for the Infectious Diseases Clinician // Clinical infectious diseases. – 1998. – Vol. 27, N 3. – P. 646-648.
34. Shelley, W. B. Staphylococcus aureus colonization of burrows in erythroderma Norwegian scabies: a case study of iatrogenic contagion / W. B. Shelley, D. E. Shelley, V. Burmeister // J. Amer. Acad. Dermatol. – 1988 Oct. – Vol. 19, N 4. – P. 673-678.
35. Jaramillo-Ayerbe, F. Ivermectin for crusted Norwegian scabies induced by use of topical steroids / F. Jaramillo-Ayerbe, J. Berrio-Munoz // Arch. Dermatol. – 1998 Feb. – Vol. 134, N 2. – P. 143-145.
36. Crusted (Norwegian) scabies following systemic and topical corticosteroid therapy / I. Binić [et al.] // J. Korean Med. Science. – 2010 Jan. – Vol. 25, N 1. – P. 188-191.
37. Patel, A. Crusted scabies in two immunocompromised children: successful treatment with oral ivermectin / A. Patel, P. Hogan, B. Walder // Australasian J. Dermatol. – 1999 Feb. – Vol. 40, N 1. – P. 37-40.
38. Muscardin, L. M. Sub-erythrodermic norwegian-like scabies: following steroid therapy / L. M. Muscardin, F. Pinto, M. Papi // Chronica dermatologica. – 1996. – Vol. 6, N 2. – P. 529-534.
39. Hypereosinophilia in red scaly infants with scabies / A. Haim [et al.] // Journal of Pediatrics. – 2005 May. – Vol. 146, N 5. – P. 712.
40. Ведерникова, В. С. Два случая норвежской чесотки в Архангельске / В. С. Ведерникова, Е. А. Никитина / Сборник трудов Архангельского государственного медицинского института. – 1954. – Вып. 12. – С. 297-302.
41. Localized crusted scabies in a patient with acquired immunodeficiency syndrome / J. I. Porras-Luque [et al.] // Acta Derm Venereol. – 1997 Jul. – Vol. 77, N 4. – P. 326-327.
42. Familial occurrence of crusted (Norwegian) scabies with adult T cell leukaemia / K. Egawa [et al.] // Br. J. Dermatol. – 1992 Jul. – Vol. 127, N 1. – P. 57-59.
43. Katsumata, K. Simple method of detecting Sarcoptes scabiei var. hominis mites among bedridden elderly patients suffering from severe scabies infestation using an adhesive-tape / K. Katsumata // Internal Medicine. – 2006. – Vol. 45, N 14. – P. 857-859.
44. Comparison of dermoscopy, skin scraping, and the adhesive tape test for the diagnosis of scabies in a resource-poor setting / B. Walter [et al.] // Archives of Dermatology. – 2011 Apr. – Vol. 147, N 4. – P. 468-473.

Поступила 03.10.2014 г.

Принята в печать 07.10.2014 г.

Сведения об авторах:

Соколова Т.В. – д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии медицинского института усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств», Российская Федерация;

Малярчук А.П. – к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии медицинского института усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств», Российская Федерация;

Адаскевич В.П. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Лопатина Ю.В. – к.б.н., старший научный сотрудник кафедры энтомологии биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Российская Федерация.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра дерматовенерологии. E-mail: uladas@hotmail.com – Адаскевич Владимир Петрович.

© НОВИКОВ Д.К., СМИРНОВА О.В., 2014

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ: ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУНОКОРРЕКЦИИ

НОВИКОВ Д.К., СМИРНОВА О.В.

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

Резюме.

На основании изучения иммунного статуса пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) впервые выделены два иммунологических фенотипа ХОБЛ: иммунодефицитный, который клинически является бронхитическим, и аутоиммунный (эмфизематозный). Сделано заключение, что ХОБЛ – синдром обструкции и ремодуляции бронхов, развивающийся у генетически предрасположенных лиц после длительной ингаляции токсикантов, повреждающих слизистую оболочку и вызывающих персистирующее ее гиперергическое воспаление, приводящее к развитию иммунодефицитного – бронхитического и/или аутоиммунного – эмфизематозного фенотипов ХОБЛ, ранним признаком которых является рецидивирующий бронхит. Обоснована иммунокорректирующая терапия, соответствующая этим фенотипам. По протоколам двойного слепого рандомизированного контролируемого проспективного исследования в параллельных группах пациентов с плацебо контролем проведены клинические испытания эффективности лейаргунала и иммугена. У пациентов, принимающих иммуномодуляторы, наблюдали положительную клинико-иммунологическую динамику. В группах пациентов с ХОБЛ, принимающих ликопид и иммуген, наблюдали достоверное снижение числа обострений и увеличение качества жизни, что указывает на эффективность иммуномодулирующей терапии ХОБЛ.

Ключевые слова: хронический обструктивный бронхит, иммунный статус, фенотип.

Abstract.

On the basis of the study of the immune status of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) for the first time two immunological phenotypes of COPD have been singled out: immunodeficient, which is clinically bronchitis and autoimmune (emphysema). It has been concluded that COPD is a syndrome of obstruction and remodulation of the bronchi that develops in genetically susceptible individuals after prolonged inhalation of toxins damaging their mucosa and causing persistent hyperergic inflammation, leading to the development of immunodeficiency - bronchitic and / or autoimmune - emphysema phenotype of COPD, the early sign of which is recurrent bronchitis. Immunocorrective therapy proper to these phenotypes has been substantiated. We performed a double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy of treatment with leyargunal and immugenin. Positive clinical and immunological dynamics has been observed in patients who used immunomodulators. In the groups of patients with COPD treated with lycopid and immugenin a significant decrease in the number of exacerbations and an increase of the life quality, have been noticed which testifies to the effectiveness of COPD immunocorrection.

Key words: chronic obstructive bronchitis, immune status, phenotype.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), по заключению экспертов ВОЗ, относится к числу наиболее часто встречающихся хронических болезней человека. По данным ВОЗ, к 2020 году ХОБЛ будет занимать 5-е место по заболеваемости и 3-е в структуре смертности. В Европе ежегодно от ХОБЛ умирает не менее 200-300 тысяч человек. За последние 30 лет смертность больных ХОБЛ воз-

росла в 3,3 раза среди мужчин и в 15 раз среди женщин.

В консенсусах «Глобальная инициатива по обструктивной болезни легких, GOLD, 2006-2014 гг.», одобренных Российским Респираторным обществом (РРО), считают, что хроническая обструктивная болезнь легких – это заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризуется нарушением вентили-

ляционной функции по обструктивному типу, частично обратимому. Оно обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов [1, 2].

Данное определение не имеет объективных критериев для диагностики ХОБЛ.

В приведенном определении ХОБЛ отсутствуют какие-либо реальные, конкретные признаки заболевания, необходимые для его диагностики.

С учетом собственных исследований и имеющихся данных мы анализируем эти признаки, обосновываем определение ХОБЛ и рассматриваем возможности иммунокоррекции.

По нашему мнению, глобальная проблема высокой распространенности и неуклонно прогрессирующего течения ХОБЛ связана с несколькими причинами:

1. Постоянное воздействие на респираторный тракт особой группы вредных веществ – токсикантов (выбросы загрязняющих веществ в атмосферный воздух от мобильных и стационарных источников, дым сигарет, дым от органического топлива, воздушные загрязнения на рабочем месте).

2. Поздняя диагностика. В настоящее время нет понятия «предХОБЛ». В то же время одним из обязательных диагностических критериев ХОБЛ является постбронходилатационное значение ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70%. А что же делать с больными с показателем ОФВ₁/ФЖЕЛ до 70% или у которых «не хватает» других критериев ХОБЛ?

3. К моменту установления диагноза ХОБЛ, а часто и БА у пациентов уже произошло развитие структурных изменений дыхательных путей – ремоделирование бронхов, которое не поддается лечению рекомендованными для ХОБЛ средствами [3].

4. Современные принципы лечения БА и ХОБЛ построены на воспалительной модели заболевания: чем активнее воспаление дыхательных путей и выше тяжесть течения заболевания, тем большие дозы противовоспалительных препаратов необходимы для постоянного контроля симптомов заболевания, при этом не учитывается гетерогенность заболевания – различные фенотипы ХОБЛ с разными генетическими мутациями и патогенезом [4].

Агентами-индукторами ХОБЛ служат различные токсиканты: дымы, в том числе си-

гаретный, газы двигателей внутреннего сгорания, профессиональные вредности и др. Они активно действуют на эпителий, клетки врожденного иммунитета, активируют их, связываясь с образраспознающими рецепторами – TLR, NOD и другими [5, 6, 7].

Иммунозависимый гипервоспалительный ответ на индукторы-токсиканты и антигены бактерий, вирусов и аутоантигены при ХОБЛ

Развитие патологического процесса при ХОБЛ включает:

– Воспаление с признаками неспецифической и антигенспецифической гиперактивности.

– Ремоделирование дистальных отделов дыхательных путей, что ведет к необратимости бронхиальной обструкции.

– Отек слизистой оболочки и гиперсекрецию слизи.

– Потерю эластичности легочной ткани.

– Гиперинфляцию (воздушные ловушки) вследствие эмфиземы легких.

Механизмы развития ХОБЛ:

– Токсико-воспалительные эффекты токсикантов на эпителий бронхов и альвеол генетически чувствительных людей.

– Иммуномодулирующие эффекты действия токсикантов.

– Индукция провоспалительных цитокинов.

– Апоптоз клеток токсикантами и медиаторами воспаления.

– Метаболическое действие, оксидантный стресс.

– Индукция местного иммунодефицита.

– Аутоиммунные реакции на легочные структуры из-за местной дисфункции системы иммунитета.

Воспаление при ХОБЛ – комплексный иммунопатологический процесс, включающий реакции врожденного и приобретенного иммунитета, определяющие его хроническое течение. Оно отличается от «обычного» воспалительного процесса, с позиций которого обычно рассматривается в консенсусах и публикациях. Это воспаление можно определить как реакцию гиперреактивности в генетически предрасположенном организме неспецифическую на начальном этапе (реакция врож-

денного иммунитета), но с включением антигенспецифических механизмов адаптивного иммунитета на последующих этапах [6].

Гиперреактивность развивается у генетически предрасположенных лиц на воздействие токсикантов, вызывающих повреждение клеток эпителия и активацию клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Это типичная иммунозависимая реакция с рядом характерных особенностей.

Роль системы врожденного иммунитета в развитии ХОБЛ недооценивается. Между тем эпителий и ее гуморальные факторы (СРБ, МСБ, белки сурфактанта, системы комплемента, дефензины) являются первой линией защиты от токсикантов. Последние взаимодействуют с клетками эпителия бронхов, гуморальными компонентами и рецепторами клеток этой системы – дендритными клетками, макрофагами, нейтрофилами [8]. Известно, что газы дизельных двигателей ингибируют подвижность ресничек эпителия и образование эпителиальными клетками его секреторного компонента. В итоге возникает дефицит секреторного IgA – основного защитного фактора слизистой оболочки бронхов [6, 7].

Клетки врожденного иммунитета – эпителиальные, макрофаги, нейтрофилы, ЕК, активируясь индукторами-токсикантами через образраспознающие TLR и NOD рецепторы, могут выделять цитокины и ферменты и за-

пускают воспалительные реакции с повреждением тканей легких (рис. 1). Неспецифические аутовоспалительные реакции клеток врожденного иммунитета индуцируют адаптивный иммунный ответ с вовлечением Т- и В-лимфоцитов. В итоге образуются аутоантитела к эластину [9, 10, 11] и накапливаются CD8⁺Т-киллеры, повреждающие клетки эпителия [12, 13].

На начальных этапах ХОБЛ наиболее характерен «нейтрофильный» субтип клеточно-опосредованной реакции в легких, зависимый от Th17, который может быть неспецифическим. Эти реакции детерминированы генами, определяющими инфильтрацию нейтрофилами структур легких: ИЛ-1β, TNFα, ИЛ-23, ИЛ-17, ИЛ-6, ИЛ-8, хемокинов и другие, которые в итоге определяют эту нейтрофил-опосредованную гиперреактивность. Tх17 являются ключевыми клетками нейтрофильного воспаления [14], которое часто связано с риновирусной инфекцией. Дендритные клетки и макрофаги под влиянием токсикантов и антигенов секретируют ИЛ-23, ИЛ-1β, TGF-β. Они стимулируют созревание T_H0 клеток в Th17, которые выделяют ИЛ-17 и ИЛ-22, вызывающие активацию клеток эпителия. Последние секретируют ИЛ-6, ИЛ-8 и хемокины, стимулирующие миграцию нейтрофилов из сосудов в ткани. ИЛ-17, который могут выделять также ЕК и Т CD8⁺-клетки, активирует на эндотелии экспрессию

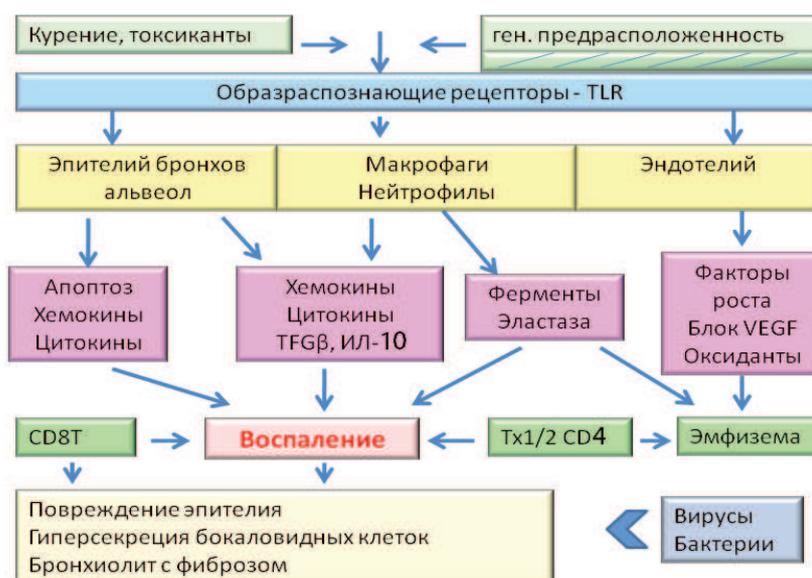


Рисунок 1 – Механизмы действия токсикантов.

молекул адгезии для нейтрофилов и секрецию ИЛ-6, ИЛ-8 и GM-CSF, а также ИЛ-22, в совокупности активирующие фибробласты и продукцию коллагена. Кроме того, ИЛ-17 участвует в развитии аутоиммунных реакций, тем более, что клетки больных образуют больше этого цитокина, чем – здоровых. Хотя начальный нейтрофильный тип воспаления является неспецифическим, после индукции адаптивного иммунного ответа инфекционными антигенами и аутоантигенами, нейтрофилы, связав IgG-антитела своими Fc γ рецепторами, могут специфично участвовать во взаимодействиях с антигенами, в том числе аутологичными, повреждая их своими ферментами.

Механизмы гиперреактивности и повреждения тканей при ХОБЛ включают разные типы реакций, однако для нее не характерны IgE-зависимые реакции. Антителозависимые реакции II типа могут встречаться при ХОБЛ в нескольких вариантах. Цитотоксический вариант с IgG и IgM-антителами против аутоантигенов легочной ткани при участии комплемента может повреждать различные структуры легочной ткани [14]. С другой стороны, IgG-антитела и особенно секреторные IgA против микроорганизмов могут нейтрализовать их при участии того же комплемента, а их недостаточность, вызванная разными причинами, ведет к синдрому иммунодефицита, сопровождаемому инфекциями [6].

При ХОБЛ часто встречаются как реакции гиперчувствительности Т-клеток, так и В-клеточный ответ с наличием аутоантител против легочных аутоантигенов и инфекционных агентов. Поэтому ответ сложен и многокомпонентен.

Антигенспецифические T χ 1, выделяющие IFN γ , TNF α и ИЛ-2, индуцируют гранулематозное, инфильтративное воспаление, которое развивается на последующих этапах ХОБЛ при участии аутологичных и инфекционных антигенов.

Аллергические реакции IV типа субтипа «эозинофильной» замедленной гиперчувствительности характерны для аллергической бронхиальной астмы, что отличает ее от ХОБЛ. ИЛ-4 и ИЛ-13, секретируемые T χ 2, стимулируют экспрессию молекул адгезии VCAM-1 и VLA-4 и накопление эозинофилов. ИЛ-5 активирует эозинофилы и при участии хемокинов (CCL11-эотаксин-1,

CCL24-эотаксин-2, CCL26-эотаксин-3 и CCL5 (RANTES)), образуемых эндотелием и эпителиальными клетками, усиливает миграцию эозинофилов в ткани.

Смешанный тип реакций гиперчувствительности часто встречается при ХОБЛ. Это сочетание разных субтипов клеточной гиперчувствительности CD8⁺T-киллерной, а также цитотоксических при участии IgG антител, как с образованием иммунных комплексов, так и цитотоксических, связанных с нейтрофилами и обеспечивающих их антителозависимую цитотоксичность. Эти IgG направлены против эпителия, эластина и других структур легкого и участвуют в аутоиммунных реакциях [10, 11].

При вирусных и бактериальных инфекциях могут индуцироваться все типы специфических гуморальных и клеточно-опосредованных реакций, которые усиливают воспаление, возникшее под влиянием токсикантов. Именно инфекции, развивающиеся на фоне возникшего местного иммунодефицита, служат одной из главных причин прогрессирования ХОБЛ.

Признаки хронического воспаления усиливаются с повышением степени тяжести заболевания и сохраняются даже после прекращения курения из-за аутоиммунных процессов и персистирующей инфекции.

Клинические и иммунологические фенотипы ХОБЛ

В консенсусах [1, 2, 15] и рекомендациях [16] выделены клинические фенотипы ХОБЛ:

- Бронхитический («синий отечник»);
- Эмфизематозный («розовый пыхтельщик»);
- Смешанный фенотип (сочетание ХОБЛ и БА).

Однако при изучении иммунного статуса пациентов с частыми обострениями ХОБЛ выявлены признаки иммунодефицита [17], а именно: снижение количества естественных киллеров CD16⁺, экспрессии на лимфоцитах CD71⁺, увеличение количества CD4⁺ Т хелперов, значительное повышение уровней IL-1 β и TGF β в сыворотке крови, снижение уровня IgG1.

Анализ данных оценки иммунного статуса позволил нам [18] характеризовать «бронхитический» фенотип как иммунодефицитный фенотип ХОБЛ, который клинически прояв-

ляется обострением вирусных и бактериальных инфекций (табл. 1).

Обоснование наличия иммунодефицитного фенотипа при ХОБЛ

В совокупности при ХОБЛ выявлены следующие дефекты иммунитета:

– Дефект мукоцилиарного клиренса мокроты.

Таблица 1 – Клинические и иммунологические фенотипы ХОБЛ

Мишени токсикантов	«Бронхитический»-иммунодефицитный фенотип	Эмфизематозный-аутоиммунный фенотип
Эпителий	Повреждение, дефицит sIgA, дефенсинов	Апоптоз: цитокины, аутоантигены
Макрофаги	Нарушение фагоцитоза, активация, цитокины	Цитокины, активация, антигенпрезентация
Нейтрофилы	«Респираторный взрыв», выделение цитокинов и ферментов	Повреждения структур ферментами, антителозависимая цитотоксичность
Эндотелий	Апоптоз, цитокины	Апоптоз, цитокины, медиаторы, аутоантигены
Комплемент	Активация, цитотоксичность, медиаторы	Активация, цитотоксичность
Естественные киллеры	Снижение противовирусной активности	Цитотоксичность, цитокины
Т-лимфоциты	Цитотоксичность CD8 ⁺	Дефект CD4 ⁺ CD25 ⁺ Fox3R, изменение фенотипа, цитокины; CD4 ⁺ -аутоспецифичные
В-лимфоциты	Дефицит субклассов IgG, цитокины	IgG-аутоантитела

– Повреждение эпителия токсикантами, приводящее к дефициту sIgA и дефенсинов.

– Недостаточность, снижение уровня ЕК.

– Нарушение фагоцитоза, активация макрофагов и нейтрофилов.

– Активация CD8, CD4 и Т/В-лимфоцитов с выделением цитокинов и медиаторов.

– Дефект CD4⁺CD25⁺Fox3R регуляторных клеток.

– Изменение фенотипа лимфоцитов: HLA-DR⁺ ↑ ↑, CD25⁺ ↓, CD71⁺ ↓; CD95⁺ ↓.

– Недостаточность иммуноглобулинов, в частности IgG3 ↓.

– Дисбаланс цитокинов ИНФγ ↓, ИЛ-2 ↓; TGFβ ↑, ИЛ-1β ↑.

– Усиление секреции провоспалительных цитокинов – ИЛ-4, 6, 17, 23 и др.

– Повышение уровня фибротических цитокинов (TFRβ, ИЛ-10 и др.).

– Наличие вирусов, бактерий и грибов в мокроте.

– Обострение вирусных и бактериальных инфекций.

Все эти признаки недостаточности иммунитета указывают на наличие при ХОБЛ общей варибельной иммунодефицитной болезни.

Это согласуется с данным ранее определением и признаками ИДБ [6].

Факторами, индуцирующими ИДБ при ХОБЛ, являются ингаляционные токсиканты,

действующие в генетически предрасположенном организме и вызывающие прежде всего подавление мукозальной системы иммунитета бронхов: противовирусных дефенсинов эпителия, секреторного IgA, фагоцитной системы макрофагов и нейтрофилов, активности ЕК, а также бронхоассоциированной лимфоидной ткани. Повреждение и апоптоз вызывает выделение цитокинов и медиаторов воспаления. Иммунодефициты при ХОБЛ могут быть врожденными в любой структуре системы иммунитета, но реализуются под влиянием ингаляционных токсикантов, т.е. фактически являются вторичными.

Обоснование наличия аутоиммунного фенотипа ХОБЛ

В связи с тем, что при ХОБЛ нередко встречается эмфизема выделен [1, 2] клинический эмфизематозный фенотип ХОБЛ. Анализ результатов исследований при этом фенотипе показал, что его сопровождают аутоиммунные реакции.

Эмфизематозный фенотип ХОБЛ имеет в основе аутоиммунный процесс, индуци-

рванный ингаляцией токсикантов, которые повреждают легочные структуры, что ведет к образованию аутоантигенов. Аутоиммунный фенотип ХОБЛ зависит от возникающей дисрегуляции местного иммунитета и нарушения периферической толерантности к структурам легких в связи с действием ингаляционных токсикантов [19]. На это указывает совокупность имеющихся фактов:

- Инфильтрация легочной ткани цитотоксическими CD8⁺ Т-клетками [7, 12].

- Легкие курильщиков с ХОБЛ имеют меньше CD4⁺CD25⁺FoxP3 регуляторных Т-клеток, предотвращающих иммунную реакцию; такой ответ определяется генетически [20].

- Наличие IgG антител против эластина, легочного эпителия и эндотелия, опосредующих антитело-зависимую клеточную цитотоксичность; образование иммунных комплексов и отложения комплемента субэпителиально и субэндотелиально [10, 11].

- Антитела против эндотелия человека индуцируют его апоптоз и вызывают эмфизему у мышей [7, 21].

- CD4⁺ Т-лимфоциты больных ХОБЛ, стимулированные эластином, выделяют интерферон- γ и ИЛ-10, ответ зависит от степени эмфиземы [7, 13].

Лечение при аутоиммунном фенотипе должно включать средства, корригирующие дисфункцию системы иммунитета и ингибирующие аутоиммунный процесс.

Смешанный иммунологический фенотип включает сочетание иммунодефицитного и аутоиммунного фенотипов, что возможно встречается чаще.

На основании клинико-лабораторного анализа данных мы предлагаем следующее определение: **ХОБЛ – синдром обструкции и ремодуляции бронхов, развивающийся у генетически предрасположенных лиц после длительной ингаляции токсикантов, повреждающих слизистую оболочку и вызывающих персистирующее ее гиперергическое воспаление, приводящее к развитию иммунодефицитного-бронхитического и/или аутоиммунного-эмфизематозного фенотипов ХОБЛ, ранним клиническим признаком которых является рецидивирующий бронхит.**

Это определение четко определяет признаки ХОБЛ и фенотипы и принципиально отличается от приводимого в консенсусах [1, 2].

Терапия ХОБЛ и принципы иммунокоррекции

Согласно консенсусу GOLD [1, 2] и рекомендациям в России [16], лечение ХОБЛ включает нефармакологические воздействия и бронхолитическую терапию:

I. Нефармакологическое воздействие при ХОБЛ: отказ от курения; физическая активность; вакцинация против гриппа и против пневмококковой инфекции.

Бронхолитические препараты длительного действия включают: тиотропия бромид (24-часа действия), формотерол и салметерол, индакатерол, ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), ингибитор фосфодиэстеразы 4 типа – рофлумиласт, теofilлин, N-ацетилцистеин.

Схемы: 2-3 препарата и по показаниям – макролиды или фторхинолоны и муколитики.

Из приведенного перечня препаратов видно, что лечение не является патогенетическим, так как направлено не столько на причины и механизмы синдрома ХОБЛ, сколько на попытки бронходилатации, ликвидации бронхоспазма, который имеет место при астме. Поэтому оно не может быть эффективным.

Сомнительно применение, неясны роль и место ГКС при ХОБЛ. Воспаление при ХОБЛ не подавляется даже высокими дозами ингаляционных или пероральных кортикостероидов, а выживание нейтрофилов продлевается стероидами. У 10% пациентов с ХОБЛ они показывают некоторое улучшение – эти пациенты имеют сопутствующую астму. Положительный эффект системных кортикостероидов в лечении острых обострений хронических обструктивных заболеваний легких против хронической ХОБЛ может быть связан с различиями в воспалительной реакции (повышение эозинофилов или отек дыхательных путей).

Для лечения иммунодефицитного фенотипа ХОБЛ, т.е. ее инфекционных обострений, можно использовать протокол, предложенный нами для вторичных ИДБ [6]:

I. Этап иммунокорригирующей терапии (острый период):

1. Вирусиндуцированные Т-клеточные ИД; противовирусные препараты; интерфероны (α , γ , лейкоинтерферон); тимические гормоны и иммуномодуляторы.

2. В-клеточные, ассоциированные с бактериальными инфекциями ИД: антибактериальные препараты; иммуноглобулины (антитела) при остром тяжелом течении внутривенно; иммуностимуляторы В-клеточного действия.

3. Фагоцитарные: антибактериальные (противогрибковые препараты); иммуностимуляторы широкого спектра, цитокины-активаторы, ГМФ; интерфероны; витамины (С и др.), микроэлементы

II. Этап противорецидивной иммунореабилитации (при ремиссии)

1. Адаптогены (женьшень, элеутерококк и др.).

2. Санаторно-курортное лечение.

3. Физиотерапия (КВЧ, ультразвук и др.).

4. Вакцины антибактериальные (рибомунил, пневмококковые и др.) и противовирусные (гриппа, аденовирусов и др.).

Мы апробировали иммуномодуляторы у пациентов с ХОБЛ [22, 23]. Лейаргунал (комбинация L-лейцина, L-аргинина и инозина) в экспериментальной группе увеличивал длительность ремиссии и сокращал число рецидивов. У пациентов под влиянием лейаргунала наблюдалась иммуномодуляция в виде снижения количества CD13+ лимфоцитов и CD14+ лейкоцитов. Уровень IL-1 β во время приема препарата повысился, а затем через два месяца снизился. На фоне приема препарата у пациентов с ХОБЛ увеличилось количество циркулирующих CD34+.

Иммугенин, содержащий 0,01% раствор L-лизил-L-глутаминовой кислоты, достоверно снижал количество обострений и число случаев ОРЗ у пациентов с ХОБЛ, приводил к повышению уровня иммуноглобулина А в сыворотке крови во время лечения и нормализовал исходно повышенный уровень IgG после завершения лечения. В отличие от плацебо повышал концентрации ФНО- α в сыворотке крови и снижал ИЛ-10.

Новые направления лечения ХОБЛ должны включать иммунокорректирующую терапию с учетом ее иммунопатогенеза.

Заключение

Таким образом, выделены два иммунологических фенотипа ХОБЛ: иммунодефицитный и аутоиммунный. Первый ассоциируется

с клиническим бронхитическим фенотипом, второй – с эмфизематозным.

У лиц с генетически повышенной чувствительностью к экологическим, бытовым, профессиональным ингаляционным токсикантам возникает хроническое гиперреактивное иммунозависимое нейтрофильное воспаление, ведущее к развитию ХОБЛ. Характер этого воспаления зависит от индукции токсикантами дисфункции местной бронхоассоциированной системы иммунитета с участием эпителия бронхов и альвеол, Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов, фибробластов и других клеток легкого, продуцирующих провоспалительные цитокины и ферменты, приводящие к усиленному протеолизу, оксидантному стрессу и развитию ремодуляции и фиброзу бронхов и эмфиземы. В итоге формируется дисфункция системы иммунитета, которая служит основой возникновения иммунодефицитного («бронхитического») и/или аутоиммунного («эмфизематозного») фенотипов ХОБЛ.

Лечение ХОБЛ должно проводиться с учетом данных фенотипов. При иммунодефицитном – это иммунокорректирующая терапия с применением иммуномодуляторов (иммугенин, лейаргунал). При аутоиммунном - эмфизематозном фенотипе лечение должно дополнительно включить средства, подавляющие аутоиммунные реакции.

Литература

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease : global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Electronic resource]. – 2014. – Mode of access: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jun11.pdf.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. — М. : Российское респираторное общество, 2012. — 80 с.
3. Чучалин, А. Г. Хронические обструктивные болезни легких / А. Г. Чучалин. — М. : БИНОМ, 1999. — 512 с.
4. Bosse, Y. Updates on the COPD gene list / Y. Bosse // Int. Journal of COPD. — 2012. — Vol. 7. — P. 607-631.
5. Титова, Н. Д. Паттернраспознающие рецепторы и аллергия / Н. Д. Титова // Российский ал-

- лергологический журнал. — 2011. — № 1. — С. 32-39.
6. Новиков, Д. К. Клиническая иммунопатология / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. — М.: Медицинская литература, 2009. — 464 с.
 7. Cosio, M. G. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease / M. G. Cosio, M. Saetta, A. Agusti // N Engl J Med. — 2009 Jun. — Vol. 360, N 23. — P. 2445-2454.
 8. Cigarette smoke induces interleukin-8 release from human bronchial epithelial cells/ Т. Mio [et al.] // Am J. Respir Crit Care Med. — 1997 May. — Vol. 155, N 5. — P. 1770-1776.
 9. Barnes, P. J. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms / P. J. Barnes, S. D. Shapiro, R. A. Pauwels // Eur Respir J. — 2003 Oct. — Vol. 22, N 4. — P. 672-688.
 10. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema / S. H. Lee [et al.] // Nat Med. — 2007 May. — Vol. 13, N 5. — P. 567-569.
 11. Autoantibodies in patients with chronic obstructive pulmonary disease / C. A. Feghali-Bostwick [et al.] // Am J. Respir Crit Care Med. — 2008 Jan. — Vol. 177, N 2. — P. 156-163.
 12. Perforin expression and cytotoxic activity of sputum CD8+ lymphocytes in patients with COPD / G. Chrysofakis [et al.] // Chest. — 2004 Jan. — Vol. 125, N 1. — P. 71-76.
 13. Cosio, M. G. Autoimmunity, T-cells and STAT-4 in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / M. G. Cosio // Eur Respir J. — 2004 Jul. — Vol. 24, N 1. — P. 3-5.
 14. Allergic sensitization through the airway primes Th 17-dependent neutrophilia and airway hyperresponsiveness / R. H. Wilson [et al.] // Am. J. Respir. Care. Med. — 2009 Oct. — Vol. 180, N 8. — P. 720-730.
 15. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological Treatment of stable COPD / M. Miravitless [et al.] // Arch. Bronconeumol. — 2012 Jul. — Vol. 48, N 7. — P. 247-257.
 16. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А. Г. Чучалин [и др.] // Русский медицинский журнал. — 2014. — № 5. — С. 331-346.
 17. Смирнова, О. В. Нарушения иммунного статуса у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / О. В. Смирнова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2014. — № 2. — С. 43-51.
 18. Новиков, Д. К. Иммунодефицитный и аутоиммунный фенотипы хронической обструктивной болезни легких / Д. К. Новиков, О. В. Смирнова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2014. — № 2. — С. 74-86.
 19. Hypothesis: does COPD have an autoimmune component? / A. Agusti [et al.] // Thorax. — 2003. — Vol. 58, N 10. — P. 832-834.
 20. CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease / M. Saetta [et al.] // Am J. Respir Crit Care Med. — 1999 Aug. — Vol. 160, N 2. — P. 711-717.
 21. Majo, J. Lymphocyte population and upoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema / J. Majo, H. Ghezzi, M. G. Cosio // Eur Respir J. — 2001 May. — Vol. 17, N 5. — P. 946-953.
 22. Смирнова, О. В. Клинико-иммунологическая эффективность лейаргунала при хронической бронхо-легочной патологии / О. В. Смирнова, Д. К. Новиков, В. В. Янченко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2013. — № 4. — С. 81-90.
 23. Оценка клинико-иммунологической эффективности иммугена при хронической обструктивной болезни легких / В. В. Янченко [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2014. — № 1. — С. 15-20.

Поступила 02.10.2014 г.

Принята в печать 07.10.2014 г.

Сведения об авторах:

Новиков Д.К. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
Смирнова О.В. – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии 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 клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК . E-mail: all-vgmu@mail.ru – Новиков Дмитрий Кузьмич.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ АЛЛЕРГИИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

НОВИКОВА В.И.*, НОВИКОВ П.Д.*, ТИТОВА Н.Д.**

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

**ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Республика Беларусь

Резюме.

Проведен анализ роли аллергических реакций в патогенезе бронхиальной астмы у детей. Показана гетерогенность этих реакций, формирующих разные фенотипы астмы. На примере аллергии к грибковым аллергенам приведены данные о IgE-зависимых и IgE-независимых аллергических реакциях. На грибковые аллергены у больных атопической астмой легкой и средней степени тяжести выявлены 7 различных вариантов иммунозависимых аллергических реакций как с наличием IgE-антител в крови, так и при их отсутствии с участием антител других изотипов и/или сенсибилизации гранулоцитов и лимфоцитов. Сделан вывод, что атопическая астма у детей может реализовываться без IgE-зависимого механизма.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергия, дети.

Abstract.

The analysis of the allergic reactions role in the pathogenesis of bronchial asthma in children has been performed. The heterogeneity of these reactions, forming different phenotypes of asthma has been shown. The data about IgE-dependent and IgE-independent allergic reactions on the pattern of allergy to fungal allergens have been presented. Seven different types of immunodependent allergic reactions to fungal allergens both with the presence of IgE-antibodies in blood and in their absence with the participation of other isotopes antibodies and/or granulocytes and lymphocytes sensibilization have been revealed in patients with atopic asthma of mild and moderate degree of severity. It has been concluded that atopic asthma in children can be realized without IgE-dependent mechanism.

Key words: bronchial asthma, allergy, children.

В докладах GINA и в последнем консенсусе по бронхиальной астме у детей [1] утверждается воспалительная природа БА, и этим обосновывается противовоспалительная терапия глюкокортикостероидами. При этом БА рассматривается как однородное заболевание без учета присущей ей гетерогенности механизмов, фенотипов и эндотипов. Основой воспаления при аллергической астме служит гиперреактивность дыхательных путей на аллергены и соответственно аллергическое воспаление, механизмы которого отличаются от неспецифического, предшествующая заболеванию, подавление которой любыми средствами предупреждает развитие БА. По определению Д.К. Новикова [2]: «БА – гетерогенное хроническое рецидивирующее заболевание дыхательных путей, клинически проявляющееся приступами удушья, основой

которых служит обратимая обструкция бронхов, развивающаяся из-за их повышенной аллергической и неаллергической гиперчувствительности и гиперреактивности на аллергены и неспецифические факторы, которые индуцируют бронхоспазм, гиперсекрецию и отек слизистой оболочки бронхов». В данном определении заболевания подчеркивается конкретный характер нарушений функции дыхательных путей: их обратимая обструкция, в наиболее выраженной форме являющаяся причиной основного клинического признака - удушья. Указывается на главную причину этой обструкции – гиперреактивность бронхиального дерева на аллергены или неспецифические провоцирующие факторы, реализующие ее соответственно специфическим аллергическим или неспецифическим псевдоаллергическим путями.

Разнообразие аллергиков и индукторов обуславливает гетерогенность механизмов астмы, в связи с чем у детей выделяют фенотипы БА: аллергическая астма, вирусиндуцированная, вызванная физической нагрузкой, неспецифическая [1].

Хроническое персистирующее воспаление наблюдается и при других легочных и нелегочных заболеваниях, но причины, механизм его различаются. Несмотря на универсальность основополагающих механизмов, воспаление в каждом конкретном случае уникально по своим проявлениям [3]. Это зависит от генотипических особенностей больного и вида индуктора воспаления или аллергена. Основой аллергической астмы служит аллергическое воспаление, отличающееся от других его вариантов тем, что включает специфические механизмы адаптивного иммунитета [4].

Аллергия и IgE-зависимые реакции при астме

Принято считать, что основной формой БА у детей является атопическая, обусловленная IgE-опосредованными механизмами. Так, на уровне популяции участие атопических механизмов доказано у 40% больных БА как детей, так и взрослых [4], по другим данным, у 90% детей имеет место атопическая форма БА [5].

Ведущее значение в ее развитии занимает немедленный, реактинзависимый тип аллергических реакций, связанный с выработкой IgE-антител, что приводит к появлению реакций гиперчувствительности I типа. Однако отмечается, что наряду с IgE-антителами в аллергических реакциях I типа могут участвовать IgG4-антитела и при таком варианте иммунного ответа часто поражаются альвеолы легких [2].

Неатопическую форму астмы имеют 20-30% детей, и эта форма астмы, как правило, протекает более тяжело [6].

Согласно концепциям патогенеза БА [1, 5] в ее развитии участвуют специфические (иммунные, IgE-опосредованные) и неспецифические механизмы, которые кодируются генетически, что приводит к образованию различных конституциональных типов людей – атопического типа (имеющих гены, кодирующие в основном специфические механиз-

мы или специфические и неспецифические) и псевдоатопического (с преимущественным наличием неспецифических механизмов). Вариативность клинико-патогенетических вариантов атопических заболеваний объясняется тем, что гены, кодирующие признаки атопии, располагаются на разных хромосомах и передаются по наследству независимо друг от друга [5, 6].

В настоящее время известно, что за регуляцию синтеза IgE ответственны субпопуляции Тх-клеток, выделяющих специфические цитокины, влияющие на В-клетки продуценты антител. Получены убедительные данные, что при БА имеет место дисбаланс в системе Т-хелперов – преобладание Т-хелперов 2-го типа и относительное снижение активности Т-хелперов 1-го типа. Цитокины, в частности гамма-интерферон, индуцируют дифференцировку Th0 в направлении Th1 и ингибируют формирование Th2 клеток [6, 7].

Th2 продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13, которые участвуют в развитии аллергического воспаления. ИЛ-4 и ИЛ-13 обладают способностью переключать В-клетки на синтез IgE. ИЛ-4 считается одним из центральных цитокинов аллергического ответа, так как играет главную роль в синтезе IgE. Между уровнем ИЛ-4 и IgE нашли положительную корреляционную взаимосвязь. Антагонистом ИЛ-4 является гамма-интерферон [7, 8].

ИЛ-10, ИЛ-13 вместе с ИЛ-4 ингибируют образование Th1 лимфоцитов. ИЛ-5 играет ведущую роль в регуляции функциональной активности эозинофилов, уровень его экспрессии коррелирует с маркерами активации как Т-лимфоцитов, так и эозинофилов [8].

Вариант иммунного ответа с преимущественным развитием Th1 или Th2 во многом зависит от генетических факторов, характера антигена, интенсивности взаимодействия антигена с Т-клеточным рецептором. Иммунный ответ на аллергены не ограничен образованием IgE, а также связан и с другими классами иммуноглобулинов [9].

Поскольку продукция IgE и эозинофильные реакции контролируются цитокинами, относящимися к Th2-типа, то ясно, что такой характер ответа должен предопределяться уже в раннем периоде жизни у детей, у которых в последующем развивается БА. Наследственные и средовые факторы, усиливающие INF-гамма –

ответ в течение первых лет жизни, могут предотвращать развитие ранней сенсибилизации и снизить вероятность развития БА [2, 5].

Несмотря на признание атопического механизма как ведущего в формировании БА у детей, у части детей не выявлено четких доказательств атопии [9, 10]. У них не обнаруживаются признаки атопии (нормальный общий IgE, отрицательные кожные пробы, неотягощенная наследственность, отсутствие поражения кожи в возрасте до года и др.), в то время как диагноз БА у них не вызывает сомнения.

Согласно определению Европейской академии алергологов и клинических иммунологов (ЕААСИ) понятие атопии следует рассматривать как наследственную предрасположенность к выработке IgE-антител на низкие дозы аллергенов и развитие таких типичных симптомов, как астма, риноконъюнктивит, атопический дерматит (экзема) [11].

Астма в детском возрасте не является однородным заболеванием. Проведенное длительное исследование, начатое в 80-е годы, свидетельствует о наличии различных фенотипов «wheezing» (свистящего дыхания), а, следовательно, и астмы [12].

В работах некоторых авторов предлагается выделять два вида иммунного ответа по IgE-зависимому типу: атопический (выработка специфических IgE на низкие дозы сразу многих аллергенов), обычно развивающийся в раннем детстве, проявляющийся симптомами астмы, экземы, риноконъюнктивита и неатопический IgE-ответ, требующий сильных антигенных стимулов, т.е. чтобы «неатопик» стал сенсибилизированным «аллергиком», требуется более высокий и/или длительный контакт с аллергеном, чем для атопиков. Этот неатопический IgE-ответ приводит к образованию IgE-антител в том же количестве, как и при «классическом» атопическом IgE-ответе, а иногда даже выше. Такой неатопический IgE-ответ развивается, как правило, на небольшой круг аллергенов и встречается у детей в более старшем возрасте без семейной предрасположенности [13].

Вопрос о том, может ли развиваться атопия у детей без IgE-антител, остается открытым. Однако младенческая экзема – пример атопии, которая может быть и без IgE, которые у детей раннего возраста нередко отсутствуют.

Реакции поздней клеточной фазы атопии при бронхиальной астме являются продолжением развития ее патохимической фазы.

В последние годы классическая схема аллергических реакций дополнена представлением о поздней или отсроченной ее фазе, которая характеризуется неспецифическим и специфическим вовлечением в реакцию эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов. При позднем ответе роль специфических аллергенов нередко отходит на второй план, в формировании гиперреактивности бронхов участвует весь комплекс взаимодействующих друг с другом клеток – в основном состоящий из нейтрофилов, эозинофилов, Т и В-клеток, моноцитов и макрофагов [2].

Поздняя воспалительная реакция вызвана индуцированным синтезом и секрецией активированными тучными клетками лейкотриенов, хемокинов и цитокинов. Эти медиаторы ответственны за рекрутирование Th2, эозинофилов, нейтрофилов и других лейкоцитов в очаг аллергического воспаления. Показано участие провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, TNF α , ИЛ-6, GM-CSF, хемокинов, продуцируемых мобилизованными в очаг моноцитами. Многие хемокины опосредуют не только хемотаксис клеток, но и секрецию гистамина и лейкотриенов базофилами. В очаге аллергического воспаления накапливаются цитокины Th2: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-3. В воспалительном инфильтрате преобладают эозинофилы и Th2 [14].

При бронхиальной астме эозинофилы обнаруживаются в большом количестве как в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, так и в биопсийном и аутопсийном материалах. При обострении заболевания наблюдается активация эозинофилов и повышенная секреция ими медиаторов. В специфических эозинофильных гранулах находятся четыре различных катионных белка: основной белок – MBP (токсичен для гельминтов и опухолевых клеток, активирует тучные клетки, нейтрализует гепарин), эозинофильный катионный протеин – ECP, эозинофильный нейротоксин-EDN [4].

Эозинофилы могут специфично взаимодействовать с аллергеном. У больных с эозинофилией по сравнению со здоровыми донорами число Fc ϵ RII повышено на эозинофилах низкой и нормальной плотности. Связывание аллергена молекулой IgE, ассоциированной с

эозинофилом, приводит к высвобождению эозинофильной пероксидазы и продукции тромбоцит-активирующего фактора. Эозинофилы человека также способны связывать мономерный и секреторный IgA, что было подтверждено при использовании иммунофлюоресцентного анализа на эозинофилах крови здоровых и больных аллергией. Через этот IgA они тоже могут взаимодействовать с аллергеном [2].

Нейтрофильный лейкоцит является первой эффекторной клеткой, появляющейся в жидкости бронхоальвеолярного лаважа после введения аллергена, а другие эффекторные клетки воспаления появляются позже и характеризуют позднюю фазу ответа [14]. У больных со слабой выраженностью заболевания и непродолжительным сроком течения в слизистой оболочке содержится мало нейтрофилов, а с увеличением тяжести БА и длительности заболевания их количество повышается, что может быть связано как с поздней стадией патологического процесса, так и с наличием инфекции дыхательных путей. У атопиков на нейтрофилах имеются рецепторы (Mac-2/e и FcεRI) для IgE, а также высокоаффинные Fcγ для IgG, которые, связывая IgE- и IgG-антитела, обеспечивают специфическое взаимодействие нейтрофилов с аллергенами с последующей дегрануляцией [15, 16].

Аллергические IgE-независимые реакции при бронхиальной астме

Цитотоксические и иммунокомплексные реакции при бронхиальной астме

Эти реакции опосредованы IgG или IgM-антителами к антигенам клеточной поверхности и внеклеточного матрикса. Так как антитела взаимодействуют с антигенами на клетках своими Fab-фрагментами, то Fc-фрагменты остаются свободными и активируют систему комплемента. В процессе активации комплемента образуется цитотоксический мембраноатакующий комплекс, разрушающий клетку-мишень. Аллергенами могут быть лекарственные препараты, пищевые добавки, химические вещества, бактериальные, вирусные антигены [2].

Помимо комплементзависимых реакций, существуют цитотоксические реакции без участия комплемента. Лизис клетки, покрытой антителами, могут вызывать любые лей-

коциты, которые несут соответствующий Fc-рецептор, связывающийся с Fc-фрагментом антитела. Взаимодействие эффекторных клеток (нейтрофилов, макрофагов, эозинофилов, киллерных клеток) посредством своих Fc-рецепторов с фиксированными на клетках антителами, а затем с аллергенами приводит к продукции ими больших количеств цитокинов-медиаторов, выполняющих важную роль в процессе воспаления.

При вдыхании экзогенных антигенов иммунные комплексы могут образовываться в легких. Такие реакции могут наблюдаться после повторного вдыхания антигенов грибкового происхождения или миграции личинок паразитов. Антитела к таким антигенам относятся преимущественно к классу IgG, а не IgE. Когда антиген поступает в организм аэрогенным путем, в альвеолах образуются локальные иммунные комплексы, что приводит к развитию воспаления. У некоторых детей клинические и лабораторные данные (аллергическая пневмония, динамика содержания иммуноглобулинов, повышенные уровни циркулирующих иммунных комплексов) свидетельствуют об участии иммунокомплексных реакций [9, 11].

Роль антител различных изотипов при астме

Наряду с обычным немедленным IgE-зависимым механизмом основной приступа удушья при БА могут быть отсроченные (поздние) IgG-опосредованные аллергические реакции, развивающиеся через 4-12 ч после контакта с аллергеном [4].

Известно, что аллергические реакции немедленного типа могут быть связаны не только с IgE, но и с IgG4-ответом, т.к. обнаружены IgG4-антитела против многих аллергенов, хотя существует точка зрения, что их роль в развитии аллергических реакций незначительна [16].

Развитие БА обусловлено не только IgE, но и IgG-антителами [17]. Уровни IgG1, IgG2 антител к клещам выше у детей, имеющих положительные кожные тесты и IgE-антитела в сыворотке крови. Также была найдена высокая корреляция между IgE и IgG1, IgG2 антителами к аллергенам клещей [16].

Сделан вывод о том, что в начальный период бронхokonстрикции следующий за кон-

тактом с аллергеном вовлекаются не только тучные клетки или IgE-зависимые реакции, но и IgG-зависимые реакции.

Обнаружена значительная взаимосвязь между наличием антиген-специфичного IgA в бронхоальвеолярной жидкости и специфическими IgE- и IgA-антителами в сыворотке крови, а также отмечена возможность их независимого вовлечения в патогенез реакций поздней фазы [18].

IgA-антитела к аллергену домашней пыли были найдены нами [9] в сыворотке крови у 35,7% (39) детей из 109. У 15 из 39 (38,4%), детей с наличием IgA-антител к домашней пыли выявлялись и положительные кожные пробы к этому аллергену, причем у 12 детей были и IgE-антитела в сыворотке крови, к *D.pteronyssinus* антитела IgA выявлены у 27,5% (30) детей из 109. У 11 из 30 (36,6%) детей имелись IgA антитела и положительные кожные пробы IgG4-антитела в сыворотке крови к аллергену домашней пыли выявлялись у 39,4% больных детей с БА из 109, причем у 39,5% (17) из этих детей имелись и IgE антитела к домашней пыли ($r=+0,5607$, $p<0,05$). При положительных кожных пробах IgG4-антитела были найдены у 22 из 43 детей (51,1%) [9].

Повышенная чувствительность замедленного типа в патогенезе бронхиальной астмы

Контакт сенсibilизированного Т-лимфоцита с антигеном приводит в итоге к синтезу Т-интерлейкинов и других цитокинов: ФНО β (лимфотоксина), хемотаксического фактора, γ -интерферона, фактора, угнетающего миграцию лейкоцитов. Эти цитокины привлекают и активируют макрофаги и гранулоциты, формируют клеточный инфильтрат, создают очаг воспаления. Выделение цитокинов может привести также к пролиферации и дифференцировке клеток-киллеров, которые разрушают клетки эпителия, модифицированные гаптенем. В месте воспаления развивается мононуклеарная инфильтрация, которая затем дополняется полиморфноядерной, формируется гранулема. Все события от взаимодействия Т-клеток с антигеном до образования клеточного инфильтрата протекают за 24-72 часа. Реакции замедленного типа наблюдаются в процессе формирования мононуклеарных инфильтратов, индуцированных в различных органах и тканях, особенно в случаях затяж-

ного и хронического течения процесса [2, 11].

Лимфоцитарная сенсibilизация в тесте специфической стимуляции экспрессии рецепторов к ИЛ-2 (CD25) аллергеном домашней пыли обнаружена нами у 22,9% (25) детей из 109. Данные сенсibilизации лимфоцитов совпали с положительными кожными пробами у 8 из 25 детей (32%). К *D.pteronyssinus* лимфоцитарная сенсibilизация была выявлена у 16% (17) детей из 109. 11 из этих 17 детей (64,7%) имели сенсibilизацию лимфоцитов и положительные кожные пробы, причем у 6 детей – при отсутствии IgE-антител [9].

Таким образом, в формировании обструктивной обструкции бронхов и персистенции аллергического воспаления Т-лимфоцитам принадлежит значительная роль.

Иммунофенотипы реакций на грибковые аллергены у детей

Анализ показателей иммунной реакции на грибковые аллергены показал ее неоднородность у детей с астмой [19]. Среди 83 детей, реагирующих положительно на аллергены грибов, более половины 59% (49) имели смешанный вариант ответа: у них определялись различные варианты сочетания IgE-антител и/или IgG₄, IgA антител и/или сенсibilизации гранулоцитов и лимфоцитов. В связи с полисенсibilизацией к грибковым аллергенам каждый из них мог индуцировать отличающийся вариант иммунной-аллергической реакции с участием как антител разных классов, так и сенсibilизированных гранулоцитов и лимфоцитов. Поэтому мы изучали характер иммунного ответа на грибковые аллергены у каждого из 83 детей. Иммунные реакции на грибковые аллергены оказались гетерогенными. Выделено два основных типа и несколько вариантов реакций с наличием и отсутствием IgE-антител к грибковым аллергенам (рис. 1).

Сочетание IgE и IgG₄-антител к грибковым аллергенам и сенсibilизации гранулоцитов (РВМ) было обнаружено у 34,5% (19) детей, а с сенсibilизацией лимфоцитов (без гранулоцитарной сенсibilизации) оно было у 12,6% (7) детей. Первый вариант сочетания положительных тестов наиболее отражал клинически значимую немедленную аллергию, а второй – замедленную.

Участие IgE-антител в развитии аллергических реакций к грибковым аллергенам наблюдалось всего у 45,8% (38) детей из 83 (рис. 1), а у 45 детей (54,2%) обнаружены IgE-независимые реакции. Следует отметить, что чисто IgE-зависимый механизм (т.е. без участия антител классов IgG₄ и IgA, сенсibilизированных гранулоцитов и лимфоцитов) имел место только у 12,1% (10) детей, сенсibilизированных к грибковым аллергенам.

Спектр IgE-независимых реакций у детей на грибковые аллергены представлял собой комбинации различных вариантов аллергического иммунного ответа. Нередко встречался вариант сочетания IgG₄- и IgA-антител и сенсibilизации гранулоцитов (у 16,9% детей) или лимфоцитов (у 14,7% детей). Гранулоцитарно-лимфоцитарный вариант встречался у 13,3% детей, а наличие антител без клеточной сенсibilизации – у 9,6% детей.

Всего у 76,2% детей с астмой имелись различные варианты микогенной сенсibilизации и только 23,8% (26) всех обследованных детей с БА не имели в сыворотке крови ни специфических иммуноглобулинов классов IgE, IgG₄, IgA, ни сенсibilизации лимфоцитов или гранулоцитов к аллергенам грибов.

Таким образом, нами установлена гетерогенность механизмов микогенной аллергии и выявлены следующие основные варианты иммунозависимых реакций на грибковые аллергены у детей.

Микогенная аллергия часто протекает преимущественно по немедленному типу с участием IgE-антител, и повышение их уровня наблюдается у большинства больных. Грибы относятся к инфекционным аллергенам, но

содержат в клеточных стенках меньше белков и липидов по сравнению с бактериями, а больше углеводных компонентов, поэтому титры IgG-антител невысокие, а в основном к ним накапливаются IgE-антитела и формируется устойчивая гиперчувствительность немедленного типа.

Наряду с участием Th2, грибы активируют новые эпителиоспецифические клоны Th1 типа – Th17, продуцирующие семейство ИЛ-17 и ряд других цитокинов, участвующих в иммунных реакциях [20]. Поэтому обычный ранний иммунный ответ при нарастающей стимуляции антигенами грибов (в случае прогрессирования процесса) неизбежно переходит в аллергический смешанного атопического-гуморально-клеточного характера.

Заключение

Аллергические реакции при астме у детей гетерогенны, включают разные типы или фенотипы, нередко смешанные, что влияет на клинику заболевания. На грибковые аллергены у больных атопической астмой легкой и средней степени тяжести выявлены 7 различных вариантов иммунозависимых аллергических реакций как с наличием IgE-антител в крови, так и при их отсутствии с участием антител других изотипов и/или сенсibilизации гранулоцитов и лимфоцитов. У детей старшего возраста к аллергенам грибов чаще встречались антитела всех изотипов (IgE, IgG, IgA). Следовательно, на гетерогенность аллергических реакций у детей влияет возраст ребенка. Поэтому средства и методы лечения БА необходимо дифференцировать с учетом разно-

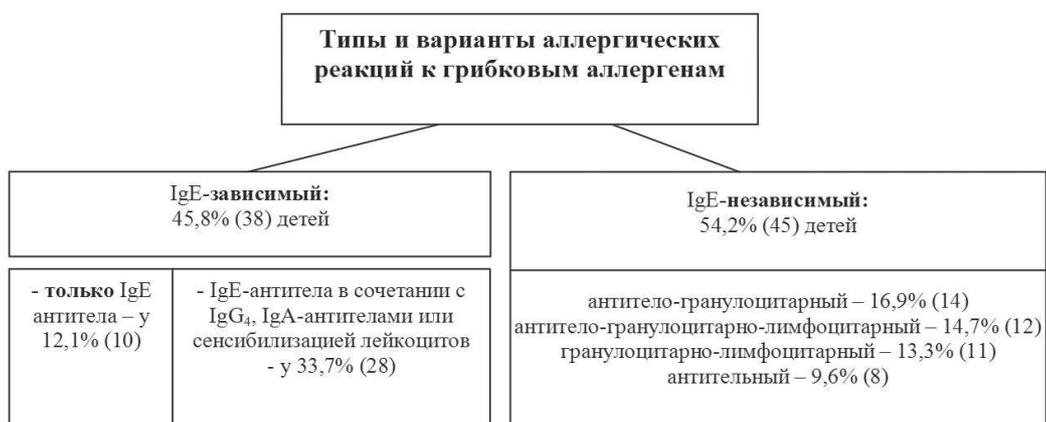


Рисунок 1 – Основные типы и варианты реакций к грибковым аллергенам у детей с бронхиальной астмой.

образия гуморально-клеточных механизмов аллергии.

Литература

1. International consensus on (ICON) pediatric asthma / N. G. Papadopoulos [et al.] // *Allergy*. – 2012 Aug. – Vol. 67, N 8. – P. 976-997.
2. Новиков, Д. К. Бронхиальная астма у взрослых и детей / Д. К. Новиков, В. И. Новикова, Э. А. Доценко. – М. ; Витебск, 1998. – 187 с.
3. Саркисов, Д. С. Очерки истории общей патологии / Д. С. Саркисов. – М. : Медицина, 1988. – 336 с.
4. Титова, Н. Д. Аллергия, атопия, IgE-антитела и концепция аллергенной сети / Н. Д. Титова // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. – 2011. – № 4. – С. 39-47.
5. Балаболкин, И. И. Значение генетических факторов в развитии бронхиальной астмы у детей / И. И. Балаболкин, О. Н. Брянцева // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. – 2003. – № 2. – С. 60-67.
6. Association of the ADAM 33 gene with asthma and bronchial hyper-responsiveness / P. Van Eerdewegh [et al.] // *Nature*. – 2002 Jul. – Vol. 418, N 6896. – P. 426-430.
7. Зайцева, О. В. Роль у-интерферона гамма в генезе бронхиальной астмы у детей / О. В. Зайцева, В. В. Малиновская // *Астма*. – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 15-23.
8. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum E concentrations / D. G. Marsh [et al.] // *Science*. – 1994 May. – Vol. 264, N 5162. – P. 1152-1156.
9. Новикова, Н. Д. Спектр антител к бытовым и эпидермальным аллергенам в слюне и сыворотке крови детей с бронхиальной астмой / Н. Д. Новикова, П. Д. Новиков // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. – 2003. – № 4. – С. 46-51.
10. Randerath, W. Kosten-nutzen-analise der behandlung von asthma bronchiale / W. Randerath, K. H. Ruhle // *Allergologie*. – 1999. – Vol. 22. – P. 373-381.
11. Аллергические болезни / Д. К. Новиков [и др.] – ВГМУ : Витебск, 2012. – 202 с.
12. Wright, A. L. Analysis of epidemiological studies: facts and artifacts / A. L. Wright // *Paediatric Respiratory Reviews*. – 2002 Sep. – Vol. 3, N 3. – P. 198-204.
13. Атопический статус детей инвалидов по бронхиальной астме / Д. С. Коростовцев [и др.] // *Аллергология*. – 2003. – № 4. – С. 13-15.
14. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А. Г. Чечулина. – М. : Атмосфера, 2007. – 104 с.
15. Expression of the High Affinity IgE Receptor by Neutrophils of Individuals with Allergic Asthma is Both Minimal and Insensitive to Regulation by Serum IgE / J. Mora [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2009 Jul. – Vol. 132, N 1. – P. 132-140.
16. Human neutrophils express the high-affinity receptor for immunoglobulin E (Fc epsilon RI): role in asthma / A. S. Gounni [et al.] // *FASEB J.* – 2001 Apr. – Vol. 15, N 6. – P. 940-949.
17. Distribution of IgE and IgG antibody levels against house dust mites in schoolchildren and their relation with asthma / M. Shibasaki [et al.] // *J. Asthma*. – 1997. – Vol. 34, N 3. – P. 235-242.
18. Antigen-specific IgE and IgA antibodies in bronchial veolar lavage fluid are associated with stronger antigen-induced late phase reaction / R. S. Jr. Peebles [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2001 Feb. – Vol. 31, N 2. – P. 239-248.
19. Титова, Н. Д. Комплексная диагностика различных вариантов микогенной аллергии при бронхиальной астме / Н. Д. Титова // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. – 2011. – № 3. – С. 101-108.
20. Бережная, Н. М. Семейство интерлейкинов-17 / Н. М. Бережная, Р. И. Сепиашвили // *Аллергология и иммунология*. – 2010. – Т. 11, № 3. – С. 213-224.

Поступила 02.10.2014 г.

Принята в печать 07.10.2014 г.

Сведения об авторах:

Новикова В.И. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Новиков П.Д. – д.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Титова Н.Д. – д.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: all-vgmu@mail.ru – Новиков Павел Дмитриевич.

ВТОРИЧНАЯ АЛКОГОЛЬНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ И ОРГАНИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

ШУСТОВ Д.И.*, КИСЕЛЕВ Д.Н.**, НОВИКОВ С.А.*, ЗУЙКОВА Н.Л.***

*ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация

**ОГБУЗ «Тамбовская психиатрическая клиническая больница», Российская Федерация

***ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Российская Федерация

Резюме.

В статье приводятся результаты клинического исследования, направленного на изучение клинических особенностей вторичной АЗ у лиц, страдающих психическими расстройствами, а также влияние этих особенностей на обращаемость пациентов за антиалкогольной помощью и результативность различных видов антиалкогольной терапии. Было проведено клиническое обследование 108 пациентов (93 мужчины и 15 женщин), страдающих психическими расстройствами, сочетанными с алкогольной зависимостью. Истинная алкогольная зависимость была диагностирована у 67 человек (60 мужчин и 7 женщин), симптоматическая – у 33 человек (28 мужчин и 5 женщин). Истинная алкогольная зависимость достоверно чаще предшествовала развитию шизофрении и к моменту дебюта эндогенного заболевания зависимость достигала 2 степени. Показано, что дебют шизофрении в 43,3% случаев истинной алкогольной зависимости был связан с алкогольным эксцессом и провоцировался им. Доказано, что истинная алкогольная зависимость, сочетающаяся с шизофренией, имеет выраженный наследственный компонент, высокую прогрессивность, преобладающий периодический тип злоупотребления алкоголем с более ранним формированием алкогольного абстинентного синдрома (ААС) с выраженными соматическим и психическим компонентами, возникающими на фоне ААС алкогольными психозами. Истинная алкогольная зависимость способствует в подавляющем большинстве случаев утяжелению течения шизофрении, повышению аутоагрессивности и агрессивности, проявлениям антисоциального поведения – совершению общественно-опасных действий, что приводит к судимостям и активному диспансерному наблюдению. В то же время, истинная алкогольная зависимость обуславливает повышение обращаемости за различными видами антиалкогольного лечения. Установлено, что симптоматическая алкогольная зависимость в структуре сочетанного заболевания утяжеляет проявления продуктивной симптоматики эндогенных и экзогенных психических расстройств, способствует патологической адаптации и социализации, что негативно сказывается на терапевтической мотивации.

Ключевые слова: алкогольная зависимость; шизофрения; органическое поражение головного мозга.

Abstract.

The article presents findings of the clinical trial aimed at the investigation of clinical characteristics of secondary alcohol dependence in patients suffering from mental disorders, as well as an impact of these characteristics on patients' anti-alcohol help seeking and outcomes of various types of anti-alcohol treatment. The clinical examination of 108 patients (93 males and 15 females) with mental disorders combined with alcohol dependence was performed. True alcohol dependence was diagnosed in 67 people (60 males and 7 females), symptomatic alcohol dependence was diagnosed in 33 subjects (28 males and 5 females). True alcohol dependence preceded the development of schizophrenia significantly more often, and by the time of an endogenous disorder onset this dependence had reached the 2nd degree severity. It has been demonstrated that the onset of schizophrenia in 43,3% of cases with true alcohol dependence was connected with an incident of heavy drinking and was provoked by it. The evidence has been received that true alcohol dependence combined with schizophrenia has a clearly marked hereditary component and progresses quickly. Most patients with such a condition abuse alcohol on an occasional basis and develop the alcohol withdrawal syndrome with expressed somatic and mental components earlier, with psychoses occurring during the withdrawal. True alcohol dependence in the majority of cases contributes to a greater

severity of schizophrenia, more frequent self-destructive behaviours, manifestations of antisocial behaviours – criminal acts resulting in conviction and regular mandatory visits to the in-patient dispensaries. At the same time true alcohol dependence is the main factor contributing to an increased anti-alcohol help seeking. The findings show that symptomatic alcoholism in the structure of a concomitant disease increases the manifestation severity of the productive symptoms of endogenous and exogenous mental disorders, leads to problems in adaptation (pathological adaptation) and socialization, which negatively influences treatment motivation.

Key words: alcohol dependence, schizophrenia, organic brain damage.

Алкогольная зависимость при сопутствующей психической патологии

Психические расстройства, сочетающиеся с алкогольной зависимостью (АЗ), все чаще становятся объектами пристального изучения, поскольку существуют «на стыке» двух специальностей – наркологии и психиатрии, тем самым обуславливая трудности диспансеризации, профилактики и лечения пациентов. Так, по данным разных авторов, среди больных АЗ, наркоманией и токсикоманией пятая часть (20%) обнаруживает процессуальные эндогенные психические расстройства, а среди больных с эндогенными расстройствами от 12 до 50% пациентов злоупотребляют алкоголем и психоактивными веществами [1-4]. Однако специального диспансерного учета пациентов этой группы не ведется ни в наркологических, ни в психоневрологических диспансерах.

При достаточно изученной психиатрической составляющей сочетанной патологии [3, 5-10] следует констатировать недостаточную освещенность клинических особенностей течения вторичной алкогольной зависимости – истинной и симптоматической [1, 3, 5, 11, 12], а также влияние особенностей отмеченных типов АЗ на мотивацию и результативность антиалкогольного лечения у лиц с психической патологией.

Таким образом, целью настоящего исследования стало (1) изучение клинических особенностей вторичной АЗ у лиц, страдающих психическими расстройствами неаддиктивной природы, а также (2) влияние этих особенностей на обращаемость пациентов за антиалкогольной помощью и результативность различных видов антиалкогольной терапии.

Методы

Для решения поставленных задач нами за период 2008-2010 гг. проведено клиническое обследование 108 пациентов – 93 (86,1%)

мужчины и 15 (13,9%) женщин, страдающих психическими расстройствами, сочетанными с АЗ. Все пациенты наблюдались и состояли на диспансерном учете в Рязанском психоневрологическом диспансере (ПНД) и Тамбовском ПНД. Поскольку специальной статистики указанного контингента официально не ведется, то обследованию предшествовала большая работа по выявлению соответствующих лиц. При этом исследовался весь объем учетной медицинской документации диспансеров, а именно: 3974 амбулаторные карты больного (формы №200, №203/у) в Рязани и 2600 амбулаторных карт в Тамбове. Основной контингент был обследован амбулаторно: либо во время очередного визита пациента на осмотр в диспансер, либо во время активного выезда к пациенту на дом. В последнем случае, с согласия больного, вся беседа фиксировалась на диктофон и изучалась при дальнейшем прослушивании. Исследование проводилось после получения информированного согласия пациента.

Пациентов с сочетанной с АЗ психической патологией, по данным Рязанского ПНД, было определено 76 человек, или 1,76% от всего взрослого контингента, состоящего на диспансерном учете. Пациентов с сочетанной с АЗ психической патологией, по данным Тамбовского ПНД, было определено 235 человек, или 9% от всего контингента, состоящего на учете. Подобные значимые ($p < 0,05$) различия были обусловлены во многом организационными аспектами психиатрической и наркологической служб регионов [6, 13].

В соответствии с поставленной целью и задачами мы использовали клинико-психопатологические методы обследования, касающиеся наркологической и психиатрической составляющей согласно МКБ-Х.

В качестве стимульного материала мы использовали подготовленную нами анкету, состоящую из четырех блоков: формального (1),

психиатрического (2), наркологического (3), аутоагрессивного (4).

При проведении статистической обработки материала использовались количественные и качественные показатели, рассчитывалась достоверность результатов исследования. Критерием достоверности считалось достижение уровня значимости $P < 0,05$. Статистический анализ проводился с применением программы Excel 2000 и Statistica 5.5.

Результаты собственных исследований

Особенности АЗ у пациентов с сочетанной патологией

В соответствии с целью и задачами исследования в структуре сочетанной патологии мы рассматривали истинную АЗ или симптоматическую АЗ как составляющие одного сочетанного (коморбидного) расстройства. При этом мы ориентировались на понимание этой проблемы, данное в работах Московского НИИ психиатрии [1, 3, 5, 11, 12] и ННЦ наркологии МЗ РФ применительно к эндогенным расстройствам [2, 14]. Так, эндоформный тип алкогольной зависимости [2] синонимичен термину «вторичный алкоголизм», предложенному в 1960 г. Е.М. Джеллинеком, и принятому в отечественной литературе термину «симптоматический алкоголизм» [15]. Подобное обозначение призвано отделить «первичную», или «истинную» алкогольную зависимость, возникающую на психопатологически неотягощенной почве и протекающую по классическим закономерностям, формирующую психическую и физическую зависимость, от алкоголя – алкогольный абстинентный синдром (ААС). При симптоматической алкогольной зависимости таковые закономерности не соблюдаются, и злоупотребление алкоголем развивается либо как самостоятельный симптом психического заболевания, либо как симптом, непосредственно с ним связанный, несмотря на наличие длительных периодов злоупотребления алкоголем или постоянного злоупотребления. Алкогольные эксцессы непосредственно связаны с обострением симптоматики основного заболевания. В периоды ремиссии первичное патологическое влечение к алкоголю может отсутствовать. Возможно наличие длительных, «неожиданных» спонтанных ремиссий в течение зависимости.

Различают также «вторичный истинный алкоголизм», когда симптоматика зависимости, возникшей на «базе» какого-то психического заболевания, полностью «отрывается» от основного заболевания и АЗ развивается по тем же закономерностям, что и при первичной истинной АЗ. Наблюдаются различные формы патологического влечения к алкоголю, утрата контроля, повышенная толерантность, абстинентный синдром и даже типичные алкогольные психозы (делирий, галлюциноз) [15]. По терминологии В.В. Чирко и Э. С. Дроздова (2001), такой тип зависимости относится к гетерогенному типу развития и течения аддиктивного процесса у больных с эндогенными расстройствами [2].

Истинная АЗ была диагностирована нами у 67 человек (60 мужчин и 7 женщин) (1 гр), симптоматическая – у 33 человек (28 мужчин и 5 женщин) (2 гр). Данные группы не отличались между собой по возрасту.

С точки зрения психиатрической составляющей сочетанного расстройства в 1 группе было больше ($P < 0,02-0,05$), чем во 2-ой, пациентов с органическим поражением головного мозга (32,8%) и умственной отсталостью (11,9%), а во 2 гр существенно преобладали пациенты с шизофренией (88,24%) и их было больше, чем в 1 гр ($P < 0,001$).

У пациентов 1 группы (с истинной АЗ) достоверно чаще ($P < 0,009$) встречались родственники с АЗ, и определялась связь дебюта психического расстройства с предшествующей интенсивной алкоголизацией ($P < 0,0003$). Достоверно чаще в 1 группе ($P < 0,05$) пациенты начинали злоупотреблять алкоголем до 25 лет, и, соответственно, раньше формировался ААС, достоверно чаще ($P < 0,04$) наблюдался и периодический тип злоупотребления алкоголем и чаще ($P < 0,0008$) наблюдались алкогольные психозы.

Мы также оценивали терапевтическую мотивацию, терапевтическую результативность и длительность терапевтической ремиссии АЗ, а также длительность нахождения вне стен психиатрического стационара у пациентов исследуемых групп. При этом мы старались как можно больше объективизировать данные и не ограничивались лишь ответами пациентов на соответствующие вопросы. Мы использовали данные медицинской документации, сведения, полученные от близких родственников, соседей и медицинского персонала.

У пациентов 1 группы алкоголизация достоверно чаще негативно сказывалась на течении сочетанного психического расстройства, чем во 2 гр ($P < 0,05$), что выражалось в провокации обострений основного заболевания, повышении агрессивности, в том числе к близким людям, повышении антисоциальной активности, что зачастую служило поводами к госпитализации в психиатрический стационар. Пациенты 1 группы демонстрировали достоверно меньшие промежутки времени нахождения вне стен психиатрического стационара ($29 \pm 4,7$ дней против $54,9 \pm 14,4$ дней; $P < 0,05$). Пациенты 2 группы чаще ($P < 0,02$) утверждали, что прием алкоголя «смягчает» психиатрическую симптоматику, например снижает степень выраженности депрессии, раздражительности («успокаивает») и подозрительности, улучшает коммуникацию и проч. По-видимому, вследствие этого специфически разного способа действия алкоголя, пациенты 2 группы меньше стремились лечиться от АЗ, тогда как почти половина ($46,3\%$; $P < 0,05$) пациентов 1 группы пробовали лечиться от алкогольной зависимости разными методами, в том числе методиками вторично-опосредованной психотерапии ($20,9\%$ против $5,9\%$ пациентов 2 гр). Повторно лечились от алкогольной зависимости в $34,3\%$ случаев в 1 группе и $11,8\%$ - во 2 группе. Однако, несмотря на столь убедительную разницу в обращаемости, средняя длительность терапевтической ремиссии достоверно не отличалась между группами.

Особенности вторичной АЗ у больных шизофренией

Наши исследования подтверждают данные К.Д.Малкова [16, 17, 18] о том, что приступообразно-прогредиентная шизофрения сочетается с АЗ чаще, чем другие формы. Однако на большем статистическом материале мы не нашли подтверждения тезиса о том, что истинный алкоголизм преобладает среди пациентов непрерывно-текущей шизофренией, а симптоматический – среди пациентов приступообразной. Наши данные свидетельствуют о более-менее равномерном распределении типов АЗ.

Истинная АЗ достоверно чаще ($P < 0,01$) предшествовала развитию шизофрении ($51,5\%$ против $3,3\%$), и к моменту дебюта эндогенного заболевания зависимость достигала 2 степени. Дебют шизофрении в $43,3\%$ случаев истинной

АЗ (против $11,8\%$) был связан с алкогольным эксцессом и провоцировался им ($P < 0,0003$). Среди пациентов с истинной АЗ было больше молодых людей в возрасте 20-29 лет (9% против 0% ; $P < 0,01$) и процент злоупотребляющих до 25 лет был выше ($38,8\%$ против $17,6\%$; $P < 0,05$). Соответственно, ААС формировался раньше ($28,6 \pm 0,9$ лет против $33,4 \pm 2,5$ лет) и быстрее, причем с выраженностью не только психического компонента, но и сомато-неврологического. Обращает на себя внимание, что истинная АЗ достоверно чаще ($P < 0,04$) препятствовала окончанию средней школы ($29,9\%$ против $11,8\%$), но не препятствовала службе в армии. В группе истинной зависимости $81,8\%$ пациентов служили (против 30% ; $P < 0,01$), что говорит о присоединении шизофрении к этой группе по крайней мере позже 20 лет. «Активная», но хаотичная, неупорядоченная социальная жизнь пациентов этой группы подтверждается и семейным анамнезом – пациенты этой группы чаще заключали браки, но и чаще их расторгли, причем «больше 2 разводов» наблюдалось у $17,9\%$ пациентов с истинным характером зависимости и только у $2,5\%$ пациентов с симптоматическим ($P < 0,05$). В $63,6\%$ случаев против $36,7\%$, пациенты с истинной АЗ имели детей ($P < 0,03$). Отметим, что «10 лет и больше» совместной семейной жизни отмечали пациенты с истинной АЗ достоверно чаще ($P < 0,03$). Эта немногочисленная (но вполне определенная) группа пациентов характеризовалась высокой степенью созависимости, самоотверженным характером ухода за больными, но талантливыми мужьями (случай пациента С. – талантливого художника с сочетанной патологией). На вопрос удовлетворенности семейной жизнью достоверно чаще ($P < 0,03$) утвердительно отвечали пациенты с симптоматической зависимостью, причем в ряде случаев пациенты имели в виду родительскую семью.

Думается, что помимо фактора первичности формирования АЗ на истинный характер алкоголизма при сочетанной с шизофренией патологии влияет и наследственный (семейный) фактор. Так, $62,7\%$ пациентов с истинной АЗ указывали на ближайших родственников - алкоголиков, против $35,3\%$ пациентов с симптоматической зависимостью ($P < 0,05$).

Также пациенты с истинным характером зависимости достоверно чаще страдали от периодической формы злоупотребления алко-

лем в виде запоев ($P < 0,05$), у них достоверно чаще ($P < 0,05$) были диагностированы алкогольные психозы.

Следует отметить и тяжесть истинной АЗ с точки зрения антисоциальной, агрессивной и аутоагрессивной составляющих. Так, пациенты с истинным характером зависимости достоверно чаще ($P < 0,05$) наблюдались в группе активного диспансерного наблюдения (АДН), т.е. совершали общественно-опасные деяния (ООД), среди них было больше судимых лиц (63,6% против 26,7%; $P < 0,003$), они чаще ($P < 0,06$) совершали демонстративные парасуициды способом самопореза, высказывали суицидальные мысли ($P < 0,06$) и намерения ($P < 0,01$). В этой группе и другие формы аутоагрессивного поведения были ярко представлены, например, у них чаще встречались множественные переломы ($P < 0,01$) – маркер рискованного поведения, курение табака ($P < 0,05$) и, соответственно, сигаретные ожоги ($P < 0,05$).

Поскольку пациенты с шизофренией составляли значительную часть всех пациентов с сочетанной патологией, мы также подробно исследовали вопросы, касающиеся терапии АЗ. Было установлено, что больные шизофренией с истинным характером зависимости предпринимали верифицированные попытки лечения в 46,3% случаев, тогда как с симптоматической зависимостью лишь в 14,7% ($P < 0,01$), причем

больше 1 раза лечились 23 человека из группы с истинной зависимостью против 2 человек из группы с симптоматической АЗ ($P < 0,05$). К лечению методом опосредованной эмоционально-стрессовой психотерапии прибегали 11 человек из группы с истинной АЗ и только 1 - из группы с симптоматической АЗ ($P < 0,02$). Отвечая на вопрос, почему стремление к лечению зависимости у пациентов с истинным характером АЗ столь явно преобладало, мы выясняли, насколько алкоголизация усиливает или смягчает течение сочетанного расстройства. Оказалось, что 86,6% пациентов группы истинной АЗ против 61,6% симптоматической АЗ ($P < 0,01$) высказывались и демонстрировали объективные признаки (подтвержденные либо документально, либо динамическим анализом каждого отдельного случая, сделанного авторами) того, что алкоголизация негативно влияет на течение сочетанного расстройства. Тогда как только 26,9% пациентов с истинной АЗ (против 50%; $P < 0,02$) говорили и демонстрировали признаки того, что употребление алкоголя положительно влияет на течение сочетанного расстройства.

В таблице 1 приведены данные, раскрывающие позиции «негативного» и «позитивного» влияния алкогольной зависимости на течение сочетанного заболевания. Данные выражены в баллах. Каждому признаку того или иного регистра присваивался 1 балл. Понятно, что один

Таблица 1 – Сравнительная характеристика действия интенсивного потребления алкоголя у пациентов, страдающих шизофренией с истинным и симптоматическим характером сочетающейся АЗ

Признаки в баллах	Истинная зависимость	Симптоматическая зависимость
Алкоголь «как лекарство»	9	15
Снижает апатию, абулию, замедляет наступление дефектного состояния	2	5
Улучшает настроение	0	4
Способствует социализации	1	1
Успокаивает	0	1
Итого позитивных баллов	12	26
Повышает агрессивность	11	4
Негативное влияние на семейный и социальный статус	2	2
Провоцирует обострения и снижает качество ремиссий	16	4
Ускоряет наступление дефекта	6	0
Усиливает негативное действие личностной «почвы»	3	5
Способствует госпитализации	6	2
Биполярное действие – усиливает депрессию, стимулирует манию	2	3
Итого негативных баллов	46	20

пациент мог характеризовать действие алкоголизации с различных позиций.

Анализируя данные таблицы 1, можно сделать вывод, что пациенты с истинной АЗ приводят вдвое больше аргументов в пользу отрицательного действия на их психический статус, социальную и семейную жизнь интенсивного потребления алкоголя, что нельзя сказать о пациентах с симптоматической зависимостью, которые в половине случаев определяют «позитивное» влияние интенсивной алкоголизации. Понятно, что «позитивное» действие алкоголизации носит относительный характер, например, способствует социализации и коммуникации среди маргинальных элементов. Впрочем, мы отмечали и несколько случаев длительного «исчезновения» из поля зрения психиатров пациентов, удерживающихся в социуме, употребляющих алкоголь и своеобразно адаптированных. В литературе имеются описания регрессионной динамики АЗ по ходу нарастания шизофренического дефекта, когда наличествует группа пациентов с непрерывно текущей шизофренией, сочетающейся с симптоматической зависимостью, у которых «...наиболее частой причиной, способствующей приему спиртных напитков, являлось желание избавиться от субъективно неприятного состояния; поднять настроение, освободиться от психического дискомфорта, тревоги, преодолеть неуверенность в себе» [17]. И далее - «...возобновление алкоголизации зависело от ухудшения психического состояния» [17], то есть больные прибегали к приему алкоголя со своеобразной лечебной целью.

Таким образом, истинная АЗ, сочетающаяся с шизофренией, чаще предшествует дебюту эндогенного заболевания, имеет выраженный наследственный компонент, высокую прогрессивность, превалирующий периодический тип злоупотребления алкоголем с более ранним формированием ААС с выраженными соматическим и психическим компонентами, возникающими на фоне ААС алкогольными психозами. Истинная АЗ способствует в подавляющем большинстве случаев утяжелению течения шизофрении, повышению аутоагрессивности и агрессивности, проявлениям антисоциального поведения – совершению ООД, что приводит к судимостям и АДН. Вместе с тем, столь негативные эффекты алкоголизации, сказывающиеся на течении сочетанного

расстройства, социальном, профессиональном и семейном статусах, способствуют переживанию этих негативных эффектов со стремлением к лечению АЗ, в том числе и психотерапевтическими методами.

Симптоматическая АЗ развивается в основном на фоне шизофренического процесса, ее динамика соответствует динамике эндогенного заболевания, а влияние на течение сочетанного расстройства более неоднозначное. Вместе с негативным влиянием на эндогенную составляющую сочетанного расстройства у половины пациентов отмечается употребление алкоголя по «лечебным мотивам» с целью устранить дискомфорт, повысить настроение, социализироваться, что в ряде случаев способствует замедлению нарастания дефекта и своеобразной адаптации по Гретеровскому типу. Неоднозначное и зачастую «лечебное» или копинговое действие интенсивной алкоголизации приводит к неоправданному избеганию обращения за наркологической помощью.

Особенности вторичной АЗ у больных с органическим поражением головного мозга

У пациентов данной группы в основном (88,3%) была диагностирована истинная вторичная АЗ и только в 4 случаях (11,7%) была диагностирована симптоматическая АЗ. Органические поражения головного мозга в 68% случаев предшествовали развитию АЗ и служили своеобразной «почвой» и в 32% случаев развитие АЗ предшествовало органическим поражениям головного мозга, иногда являясь непосредственной причиной поражения мозга (тяжелые черепно-мозговые травмы или деменция после алкогольного делирия), иногда – нет (инфекционные заболевания головного мозга, эпилепсия с детства). У 63% пациентов данной группы отмечалась наследственная отягощенность по АЗ.

Темп прогрессивности АЗ в данной группе – среднепрогрессивный, средний возраст формирования ААС – 28 лет, что возможно связано с наличием в этой группе пациентов с умственной отсталостью, у которых доступ к алкогольным напиткам был все-таки затруднен. В структуре ААС преобладает неврологический компонент, проявляющийся цефалгиями, крупноразмашистым тремором, эпилептиформными припадками. Последних не было в структуре ААС у пациентов с шизофре-

нией, сочетающейся с истинной зависимостью. Интересно, что у пациентов с шизофренией по сравнению с «органиками» в структуре ААС преобладал не только психический компонент, но и сомато-вегетативный.

В исследуемой группе постоянный тип злоупотребления алкоголем (70,4%) значимо ($P < 0,05$) преобладал над периодическим типом (29,6%), что специфически выделяло эту группу пациентов. Также в 53% случаев диагностировались алкогольные психозы, что в 2 раза превышало число алкогольных психозов в группе больных шизофренией с истинной АЗ.

Мы также подробно исследовали вопросы, касающиеся терапии АЗ. Было установлено, что пациенты-органики с истинным характером зависимости предпринимали верифицированные попытки лечения в 53% случаев, причем больше 1 раза лечилось 43% пациентов. К психотерапевтическому лечению методом опосредованной эмоционально-стрессовой психотерапии прибегли всего 3 пациента, что значительно меньше, чем среди пациентов с шизофренией (11 человек). Стоит отметить тот факт, что у 18 (60%) пациентов-органиков диагностировалось снижение интеллекта различной степени выраженности. Мы также определяли насколько АЗ сказывается на течении сочетанного расстройства в плане ее влияния на психический, сомато-неврологический и социальный статусы пациентов.

В таблице 2 приведены данные, раскрывающие позиции «негативного» и «позитивного» влияния АЗ на течение сочетанного заболевания. Данные выражены в баллах. Каждому признаку того или иного регистра присваи-

вался 1 балл. Понятно, что один пациент мог характеризовать действие алкоголизации с различных позиций.

Анализируя данные таблицы 2, отметим, что позитивные аспекты интенсивной алкоголизации сказывались на статусе пациентов в значительно меньшей мере, чем негативные, даже в сравнении с больными шизофренией. Учитывая тот факт, что пациенты-органики выказывали стремление к лечению и использовали его (и часто неоднократно) даже чаще, чем страдающие шизофренией пациенты, можно предполагать, что чем тяжелее влияние истинной АЗ на вышеозначенные статусы, тем чаще пациенты и их родственники стремятся избавиться от зависимости, преимущественно используя стационарное фармакологическое лечение, и реже - амбулаторное психотерапевтическое. Безусловно, качество лечения и личностная вовлеченность оставляют желать лучшего. Только 4 человека из этой группы смогли добиться ремиссии зависимости больше 1 месяца. Однако, общая тенденция, где интенсивная алкоголизация не рассматривается в качестве совладающего или копингового фактора, присутствует.

Что касается группы больных с органическим поражением головного мозга, сочетающегося с симптоматической АЗ, то таких пациентов было 4 человека. Несмотря на разные психиатрические диагнозы, с наркологическими позициями всех их объединяло отсутствие оформленного ААС на фоне длительного постоянного (у 3; у 1 – периодический) типа злоупотребления алкоголем. ААС проявлялся психическим компонентом, а именно: появлением депрессии

Таблица 2 – Сравнительная характеристика действия интенсивного приема алкоголя в рамках истинной АЗ у пациентов с органическими поражениями головного мозга

Признаки	Позитивное действие алкоголизации (балл)	Негативное действие алкоголизации (балл)
Алкоголь «как лекарство» (поднимает настроение, успокаивает, способствует коммуникации и социализации).	7	
Повышает агрессивность		11
Провоцирует обострение и способствует госпитализации		8
Резко ухудшает соматический и неврологический статусы		7
Резко ухудшает социальный статус		3
Итого:	7	29

(1), тревоги и разнообразных фобий (агорафобия, «боюсь собственного тела») (2), появлением эйфории и повышением сексуального влечения (3). Трое пациентов своеобразным образом «использовали» эффект алкоголизации для патологической социализации (например, пациент С. пил каждый день с друзьями, живя в сгоревшей квартире); повышения настроения и поддержания гипоманиакального статуса, что позволяло, например, пациентке Л. длительное время обходиться без госпитализаций; а пациентке С. с диагнозом врожденного слабоумия в степени легкой дебильности алкоголизация служила для облегчения коммуникации и вступления в сексуальные отношения с разнообразными партнерами. Ни один из этих пациентов даже не задумывался об антиалкогольном лечении.

Таким образом, АЗ, сочетающаяся с органическими поражениями головного мозга, носит преимущественно истинный характер, имеет среднепрогредиентный темп течения и тяготеет к постоянному типу злоупотребления алкоголем. В ААС превалирует неврологический компонент, проявляющийся цефалгиями, крупноразмашистым тремором и судорожными припадками. Достаточно часто на фоне ААС возникают алкогольные психозы. Несмотря на среднепрогредиентный темп формирования основных симптомов зависимости, после этапа формирования ААС течение приобретает неблагоприятный характер и значительно сказывается на снижении психического (с формированием деменции), сомато-неврологического (очаговая симптоматика, острые нарушения мозгового кровообращения, вторичная эпилепсия) и социального (вовлеченность в ООД на фоне повышения агрессивности, потеря работы, семьи, невозможность оформить группу инвалидности и проч.) статусов. Многочисленные попытки фармакологического лечения зависимости не приводят к успеху (нет ремиссии свыше месяца), а возможности психотерапии не востребуются из-за интеллектуального снижения. Однако в редких случаях использования эмоционально-стрессовой психотерапии мы констатировали ремиссию в течении АЗ длительностью в 9 лет, 11 месяцев и 1 месяц.

Симптоматический вариант зависимости, сочетающейся с органической патологией мозга, редок, но отвечает всем закономерностям при эндоформном алкоголизме, а именно:

отсутствию сформированного ААС на фоне постоянного интенсивного употребления алкоголя, использованию алкоголизации в целях патологической адаптации и социализации.

Заключение

1. Истинная и симптоматическая АЗ, сочетаясь с психическими расстройствами неаддиктивной природы, имеют специфические клинические характеристики и определяют разную мотивацию для лечения.

2. Симптоматическая АЗ в структуре сочетанного заболевания утяжеляет проявления продуктивной симптоматики эндогенных и экзогенных психических расстройств, способствует патологической адаптации и социализации, что негативно сказывается на терапевтической мотивации.

3. Истинная АЗ, утяжеляя течение сочетанного расстройства и способствуя повышению агрессивности, аутоагрессивности и совершению ООД, вместе с тем обуславливает и повышение обращаемости за различными видами антиалкогольного лечения.

Литература

1. Гофман, А. Г. Шизофрения, сочетающаяся с алкоголизмом (клиническая картина и лечение) / А. Г. Гофман, К. Д. Малков, И. В. Шлемина // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 23-27.
2. Чирко, В. В. О клинической типологии зависимости от психоактивных веществ у больных эндогенными психозами / В. В. Чирко, Э. С. Дроздов // Вопросы наркологии. – 2001. – № 5. – С. 40-43.
3. Шизофрения и заболевания шизофренического спектра, сочетающиеся с хронической алкогольной интоксикацией или алкоголизмом / А. Г. Гофман [и др.] // Наркология. – 2003. – № 5. – С. 35-39.
4. Dixon, L. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes / L. Dixon // Schizophr-Res. – 1999 Mar. – N 35. – P. 93-100.
5. Гофман, А. Г. К вопросу о сочетании алкоголизма и шизофрении / А. Г. Гофман, Е. С. Лошаков // Актуальные проблемы психиатрии. – М., 1981. – С. 70-74.
6. Сравнительная характеристика пациентов с сочетанной психиатрической и наркологической патологией в контексте различных групп дис-

- пансерного наблюдения / Д. Н. Киселев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2011. – № 11, Вып. 2. – С. 61-65.
7. Лошаков, Е. С. Аффективные нарушения у больных шизотипическим расстройством (малопргредиентной шизофренией), сочетающимся с алкоголизмом / Е. С. Лошаков, И. В. Шлемина // Взаимодействие науки и практики в современной психиатрии : материалы рос. конф., Москва, 9-11 окт. 2007 г. – М., 2007. – С. 288.
 8. Посттравматические стрессовые расстройства и коморбидные состояния у военнослужащих (клиника, факторы риска, терапия) / под ред. А. В. Погосова. – Курск : КГМУ, 2006. – 268 с.
 9. Чирко, В. В. Эндогенные психозы и зависимость от психоактивных веществ / В. В. Чирко, Э. С. Дроздов // Руководство по наркологии. В 2 т. Т. 1 / под ред. Н. Н. Иванца. – М. : Медпрактика, 2002. – С. 385-408.
 10. Nunes, E. V. Treatment of Depression in Patients With Alcohol or Other Drug Dependence / E. V. Nunes, F. R. Levin // JAMA. – 2004 Apr. – Vol. 291, N 15. – P. 1887-1896.
 11. Алкогольная и наркотическая зависимость : практ. рук. для врачей / Г. М. Энтин [и др.]. – М. : Медпрактика-М, 2002. – 328 с.
 12. Characteristics of subgroups of individuals with psychotic illness and a comorbid substance use disorder / H. Miles [et al.] // Psychiatric Services. – 2003 Apr. – Vol. 54, N 4. – P. 554-561.
 13. Киселев, Д. Н. Наркологическая отягощенность как психологический фактор, влияющий на качество специализированной помощи пациентам с психическими расстройствами / Д. Н. Киселев, Д. И. Шустов, С. В. Игнатъев // Личность в современных исследованиях : материалы VIII междунар. науч.-практ. конф. – Рязань : Копи Принт, 2008. – Вып. 11. – С. 33-34.
 14. Чирко, В. В. Алкогольная и наркотическая зависимость у больных эндогенными психозами / В. В. Чирко. – М. : Медпрактика-М, 2002. – 167 с.
 15. Мирошниченко, Л. Д. Наркологический энциклопедический словарь. Ч. 1. Алкоголизм / Л. Д. Мирошниченко, В. Е. Пелипас ; под общ. ред. Н. Н. Иванца. – М. : Анахарсис, 2001. – 192 с.
 16. Малков, К. Д. Клинико-динамические особенности расстройств шизофренического спектра и сочетающегося с ними алкоголизма : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.18 / К. Д. Малков. – М., 2001. – 255 с.
 17. Малков, К. Д. Особенности динамики непрерывнотекущей параноидной шизофрении, сочетанной с алкоголизмом / К. Д. Малков // Вопросы наркологии. – 2000. – № 3. – С. 44-50.
 18. Малков, К. Д. Особенности динамики шизофрении с эпизодическим течением / К. Д. Малков // Вопросы наркологии. – 2000. – № 4. – С. 33-42.

Поступила 03.10.2014 г.

Принята в печать 07.10.2014 г.

Сведения об авторах:

Шустов Д.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова», Российская Федерация;

Киселев Д.Н. – врач-нарколог ОГБУЗ «Тамбовская психиатрическая клиническая больница», Российская Федерация;

Новиков С.А. – очный аспирант кафедры психиатрии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова», Российская Федерация;

Зуйкова Н.Л. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФПКМР ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Российская Федерация.

Адрес для корреспонденции: Российская Федерация, 390028, г.Рязань, ул. Сельских строителей, д. 4«Г», кв. 261. Тел.раб.: (4912) 99-72-94, e-mail: novikovsa@inbox.ru – Новиков Сергей Андреевич.

АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ ОСНОВНЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

ЖАРКОВА О.А., ДУБОВЕЦ А.В., ПОЛЯКОВА Д.Д.

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

Резюме.

Целью работы явилось изучение необходимости использования различных методов профилактики стоматологических заболеваний в период беременности и разработка плана стоматологических лечебно-профилактических мероприятий для беременных женщин. На основании результатов анкетирования выявлен низкий уровень информированности и мотивации беременных женщин по вопросам профилактики стоматологических заболеваний в период беременности и определена острая необходимость создания алгоритма оказания лечебно-профилактической стоматологической помощи беременным пациенткам. Разработан план лечебно-профилактических стоматологических мероприятий в период беременности, предполагающий индивидуализацию исходя из данных стоматологического и общесоматического статуса беременной женщины. Установлена эффективность внедрения разработанного плана на основании достоверной положительной динамики основных показателей стоматологического здоровья у курируемых беременных женщин с ранних сроков беременности.

Ключевые слова: беременность, факторы риска, профилактика стоматологических заболеваний.

Abstract.

The aim of the research was to study the necessity of using different methods of dental diseases prevention during pregnancy and to develop a plan of dental treatment and preventive measures for pregnant women. On the ground of the survey results a low level of awareness and motivation of pregnant women concerning the questions of dental diseases prevention during pregnancy was revealed and an urgent need to construct an algorithm of providing preventive and curative dental care to pregnant patients was determined. The plan of treatment and preventive dental measures during pregnancy requires individualization proceeding from the data of dental and general somatic status of a pregnant woman. The introduction efficiency of the elaborated plan was found on the basis of reliable positive dynamics of the main indices of the supervised pregnant women dental health beginning with the early terms of pregnancy.

Key words: pregnancy, risk factors, prevention of dental diseases.

В группу повышенного риска возникновения стоматологических заболеваний относятся беременные женщины и дети раннего возраста, поскольку они являются основой здоровья нации в целом. Проведение профилактики в указанные периоды жизни человека является особенно эффективным и позволяет в дальнейшем снизить затраты на лечение. Профилактика кариеса зубов и болезней пародонта у беременных должна преследовать двоякую цель: улучшить стоматологический статус женщины и осуществить антенатальную профилактику кариеса зубов её будущего ребёнка. Мероприятия по профилактике кариеса зубов должны начинаться

до планирования беременности или с ранних сроков беременности и организовываться с учётом всех присутствующих факторов риска возникновения стоматологических заболеваний и обязательным принятием во внимание характера течения беременности. У беременных женщин часто регистрируется ухудшение стоматологического статуса, что является результатом влияния как гормональных сдвигов в данный физиологический период, так и снижения местных факторов резистентности полости рта [1, 2].

Беременность является критическим периодом для стоматологического здоровья женщины и характеризуется изменением

уровня и структуры заболеваний полости рта. В настоящее время стоматологические заболевания во время беременности формируют отдельное звено в кариесологии и в периодонтологии за счет особенностей клиники и влияния общего состояния организма [3].

При физиологическом течении беременности распространенность кариеса составляет 91,4%, заболевания периодонта встречаются в 90% случаев, поражение ранее интактных зубов с преобладанием острого течения кариозного процесса возникает у 38% пациенток. Вторичный кариес, прогрессирование кариозного процесса, гиперестезия эмали регистрируются у 79% беременных, при этом интенсивность прироста кариеса составляет 0,83%. При токсикозах второй половины беременности распространенность кариеса увеличивается до 94,0%, причем интенсивность поражения зависит от тяжести течения токсикоза [4, 5]. Потребность в терапевтической помощи возникает у 94,7%, в ортопедической - у 56,1% беременных женщин. Неотложные хирургические вмешательства на стоматологическом приеме выполняются у 2,2% от общего количества беременных [6].

Немаловажным является также и то, что на территории Республики Беларусь на сегодняшний день нет специально разработанной и принятой к выполнению программы профилактики стоматологических заболеваний в период беременности.

Все это свидетельствует о необходимости более углубленного изучения причин ухудшения стоматологического статуса женщин при беременности, а также разработки на базе проведенных исследований эффективных мер профилактики кариеса и заболеваний периодонта у этих женщин. Таким образом, целесообразность профилактических мероприятий у беременных не вызывает сомнений. Однако врачи-стоматологи этими вопросами фактически не занимаются, ограничиваясь зачастую лишь записью в карте беременной «полость рта санирована» или «нуждается в санации» [7].

Цель работы – изучить необходимость использования различных методов профилактики стоматологических заболеваний в период беременности и разработать план стоматологических лечебно-профилактических мероприятий для беременных женщин.

Методы

В ходе работы была спланирована и реализована следующая санитарно-просветительская, клиническая и научно-клиническая работа:

– проведено анкетирование 60 беременных женщин, посещающих женские консультации города.

– составлен рабочий вариант плана лечебно-профилактических мероприятий в период беременности и разработана форма индивидуальных рекомендаций пациентке на основании клинического обследования.

– проведены лекции с мультимедийными презентациями в рамках просветительского профилактического проекта «Школа будущих мам. Профилактика стоматологических заболеваний в период беременности» на базе женских консультаций Железнодорожного и Октябрьского районов города Витебска.

– осуществлён набор беременных женщин в исследуемые группы в количестве 21 человека I и II триместра беременности. В ходе работы они были разделены на 2 группы. Первой группе (11 пациенток) осуществлялись лечебно-профилактические мероприятия согласно разработанному индивидуальным планам. Вторая группа (10 пациенток) пассивно участвовала в реализации первично данных ей рекомендаций без дальнейшего динамического наблюдения со стороны врача-стоматолога. При первичном обследовании регистрировался индекс интенсивности кариеса КПУ, гингивальный индекс GI, комплексный периодонтальный индекс КПИ и упрощённый индекс гигиены полости рта OHIS. При повторном осмотре через 3 месяца, кроме выше перечисленных показателей стоматологического здоровья, определялся также прирост кариеса зубов.

– в ходе работы были изучены дневники питания курируемых пациенток, проведено лабораторное исследование сыворотки крови на содержание витаминов А, Е, С, В1, В6, Са, Mg, Р, исследование ротовой жидкости на содержание витаминов С и Р, Са и Р и мочи на содержание фторид-ионов.

При обработке полученных клинических и лабораторных данных был осуществлён статистический анализ с помощью компьютерной программы STASTISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

В результате анкетирования 60 беременных женщин, посещающих женские консультации города Витебска (20 человек из первоконтингентного, 20 – из железнодорожного, 20 – из октябрьского районов) в возрасте от 19 до 39 лет, в различные периоды беременности (1-3 триместры), получены данные, которые представлены в таблице 1.

Клинические и лабораторные результаты обследования 21 беременной пациентки представлены в таблице 2.

В ходе работы был разработан план лечебно-профилактических мероприятий в период беременности, который представлен в таблице 3. План предполагает индивидуализацию для каждой конкретной пациентки с учётом общесоматического и стоматологического статуса.

При разработке индивидуального плана лечебно-профилактических мероприятий для беременных женщин учитывались следующие факторы: степень выраженности общих и местных факторов риска развития стоматологических заболеваний, существующая активность кариеса зубов, выраженность кариесогенной ситуации в полости рта, полноценность питания и характер течения беременности. Все назначения, касающиеся препаратов системного действия, согласовывались с акушером-гинекологом и врачом-терапевтом. Были разработаны индивидуальные формы рекомендаций беременным женщинам на основании комплексного стоматологического обследования с учётом акушерского анамнеза.

Эффективность внедрения разработанного плана в клиническую практику на основании динамики показателей стоматологического статуса обследуемых беременных женщин представлена в таблице 4.

Разработанный план экзогенных и эндогенных профилактических стоматологических мероприятий может быть рекомендован с необходимой его индивидуализацией с учётом общесоматического и стоматологического статусов беременной женщины для улучшения стоматологического здоровья в период беременности и антенатальной профилактики кариеса у детей.

Заключение

На основании проделанного информационного поиска, полученных данных анкетирования, санитарно-просветительской работы, а также исходя из данных клинико-лабораторных исследований можно сформулировать следующие выводы:

Выявлен низкий уровень информированности и недостаточный уровень мотивации беременных женщин по вопросам профилактики стоматологических заболеваний в период беременности. Обнаружен недостаточный уровень осведомлённости о необходимости профилактических мероприятий в период беременности со стороны врача-стоматолога.

Низкие показатели стоматологического здоровья и ухудшение стоматологического статуса в период беременности указывают на необходимость более тщательной диагностики всех факторов риска основных стоматологических заболеваний и реализацию всех этапов лечебно-профилактических мероприятий в период беременности на основании результатов полного комплексного обследования.

Разработан рабочий вариант плана лечебно-профилактических мероприятий и индивидуальная форма рекомендаций для пациенток в период беременности, а также установлена эффективность предложенного плана лечебно-профилактических мероприятий, что подтверждается достоверной положительной динамикой следующих показателей стоматологического здоровья: прирост кариеса зубов не наблюдался, значение комплексного периодонтального индекса КПИ снизилось с $1,13 \pm 0,29$ до $0,39 \pm 0,09$ ($p=0,000032$), упрощённого индекса гигиены полости рта ОНIS - с $1,43 \pm 0,32$ до $0,39 \pm 0,09$ ($p=0,0048$), гингивального индекса GI с $1,22 \pm 0,46$ до $0,54 \pm 0,36$ ($p=0,00001$).

Литература

1. Бутане, И. Я. Обоснование методов профилактики основных стоматологических заболеваний у беременных женщин : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / И. Я. Бутане. – М., 1989. – 25 с.
2. Жаркова, О. А. Профилактика стоматологических заболеваний во время беременности / О. А. Жаркова // Вестник ВГМУ. – 2008. – Т. 7, №

Таблица 1 – Оценка уровня информированности беременных женщин города Витебска по вопросам профилактики стоматологических заболеваний в период беременности

Наименование вопроса	Варианты ответов			
	Железнодорожный район	Октябрьский район	Первомайский район	Итого по г. Витебску
1. Кратность посещения врача-стоматолога в период беременности	- 1 раз в год 25%	- 1 раз в год 30%	- 1 раз в год 25 %	27%
	- 2 раза в год 25%	- 2 раза в год 40%	- 2 раза в год 40%	35%
	- по необходимости 50%	- по необходимости 30%	- по необходимости 35%	38%
2. Проведение санации полости рта в текущем году	85%	75%	55%	72%
3. Источник информирования о необходимости санации	- врач-стоматолог 25%	- врач-стоматолог 5%	- врач-стоматолог 15%	13%
	- врач-гинеколог 25%	- врач-гинеколог 25%	- врач-гинеколог 40%	30%
	- врач терапевт 0%	- врач терапевт 15%	- врач терапевт 5%	7%
	- самостоятельное решение 40%	-самостоятельное решение 30%	-самостоятельное решение 15%	28%
4. Период, в который проводилась санация полости рта	- на этапе планирования беременности 25%	-на этапе планирования беременности 25%	-на этапе планирования беременности 40%	30%
	- во время беременности 60%	- во время беременности 55%	- во время беременности 55%	57%
	- отложено на послеродовой период 5%	- отложено на послеродовой период 5%	- отложено на послеродовой период 0%	3%
5. Рекомендовалась ли вам индивидуальная схема посещения врача-стоматолога в период беременности?	30%	15%	25%	23%
6. Какие мероприятия проводились на приёме у врача-стоматолога в текущем году?	- беседа, мотивация 30%	- беседа, мотивация 40%	-беседа, мотивация 40%	37%
	- обучение гигиене полости рта, подбор средств и предметов гигиены 5%	- обучение гигиене полости рта, подбор средств и предметов гигиены 10%	- обучение гигиене полости рта, подбор средств и предметов гигиены 0%	5%
	- терапевтическое, хирургическое лечение 55%	- терапевтическое, хирургическое лечение 40%	- терапевтическое, хирургическое лечение 60%	52%
7. Факт назначения эндогенных профилактических препаратов врачом-стоматологом, акушером-гинекологом	- препараты кальция 25%	- препараты кальция 40%	- препараты кальция 45%	37%
	- препараты фтора 5%	- препараты фтора 10%	- препараты фтора 10%	8%
	- поливитаминные препараты 55%	- поливитаминные препараты 10%	- поливитаминные препараты 30%	32%
8. Используемые предметы и средства индивидуальной гигиены полости рта; средства экзогенной профилактики стоматологических заболеваний в период беременности	- зубная щётка и паста, содержащая фтор 95%	- зубная щётка и паста, содержащая фтор 95%	- зубная щётка и паста, содержащая фтор 95%	95%
	- флоссы 20%	-флоссы 15%	- флоссы 30%	23%
	- ополаскиватель полости рта 35%	- ополаскиватель полости рта 20%	- ополаскиватель полости рта 0%	18%
	- щётка для языка 40%	- щётка для языка 10%	- щётка для языка 15%	22%
	-жевательная резинка без сахара 25%	-жевательная резинка без сахара 30%	-жевательная резинка без сахара 30%	28%
	- минерализующие гели и лечебные пасты 0%	- минерализующие гели и лечебные пасты 0%	- минерализующие гели и лечебные пасты 0%	0%
9. Рекомендовалась ли вам определённая диета?	20%	10%	25%	18%

4.- С. 94-101.

3. Чучмай, Г. С. Стоматолопчні захворювання у вагітних / Г. С. Чучмай, Н. І Смоляр. – Киев : Здоров'я, 1991. – 104 с.

4. Успенская, О. А. Стоматология беременных : метод. рек. / О. А. Успенская, Е. А. Шевченко, Н. В. Казарина // Н. Новгород : Изд-во Нижегородской госмедакадемии, 2008. – 24 с.

Таблица 2 – Показатели стоматологического здоровья обследуемых беременных женщин

Показатели стоматологического здоровья	Результаты исследования	Средний возрастной показатель*
Стоматологический статус		
1. Интенсивность кариеса (КПУ)	12,01±0,21	13,5
2. Тип кристаллизации слюны	2,5±0,2	2,1-3
3. Рн ротовой жидкости	6,8±0,13	6,5-7,5
4. ОНI-S	1,88±0,1	1,43
5. КПИ	1,4±0,16	2,5
6. GI	1,22±0,46	0,73
Рацион и режим питания		
Режим питания	4 раза в день	3-5 раз в день
2. Кол-во углеводистых перекусов в сутки	4 раза в день	не более 2
3. Сбалансированность питания	Белки:жиры:углеводы 1 : 1,3 : 4,8	Белки:жиры:углеводы 1 : 1,2 : 4,6
Лабораторные показатели		
1. Содержание фторид-ионов в моче (мг/л)	0,5±0,05	0,4-1,5
2. биохимический анализ крови:		
- <i>витамины(мкг/мл)</i>		
A	0,14±0,007	0,03-0,07
E	1,657±0,13	5,0-18,0
C	0,808±0,34	0,05-1,5
B1	0,22±0,01	0,24-0,6
B6	0,045±0,01	0,05-0,18
- <i>минералы(ммоль/л)</i>		
Ca	1,4±0,5	2,15-2,50
P	1,2925±0,007	0,87-1,45
Mg	1,045±0,11	0,65-1,05
3. биохимический анализ ротовой жидкости:		
- <i>витамины(мкг/мл)</i>		
C	0,125±0,01	-
P	0,425±0,01	-
- <i>минералы(ммоль/л)</i>		
Ca	0,7391±0,16	0,75-3,0
P	4,7525±0,34	3-7

Примечание: * – средние возрастные показатели по данным ВОЗ и литературных источников.

Таблица 3 – План лечебно-профилактических мероприятий в период беременности

Позиция	Рекомендуемые лечебно-профилактические мероприятия
1. Беседа, мотивация по факторам риска развития стоматологических заболеваний	Беседы, проводимые с использованием демонстрационных буклетов, плакатов и мультимедийных презентаций, возможна форма лекции.
2. Подбор основных и дополнительных индивидуальных средств гигиены, обучение методике их применения и методу чистки зубов	Контроль гигиены полости рта, контроль прироста налёта
3. Профессиональная гигиена полости рта	снятие зубных отложений и полировка зубов и пломб за период беременности не менее 3 раз
4. Эндогенная профилактика стоматологических заболеваний	- рациональный режим и характер питания; - использование фторированно-йодированной соли; - препараты кальция и витамина Д с 8 по 10 недели беременности - 500мг и 200МЕ соответственно, однократно в сутки; с 30 недели беременности до родов - двукратно в сутки (в обязательном порядке с 32 по 34 неделю - период наибольшего выхода кальция из материнского организма); - аскорутин по 1 таблетке 2 раза в день во II и III триместры беременности (курсами по 2 недели, по показаниям); - комплексы витаминов и минералов по согласованию с акушер-гинекологом.
4. Экзогенная профилактика стоматологических заболеваний	- использование зубных паст для ежедневной чистки зубов, содержащих соединения кальция, чередующимися курсами по 2 недели с зубными пастами и гелями, содержащими фторид-ионы в концентрации 1500 р.р.т., кальций-фосфатных гелей и муссов в домашних условиях (по назначению); - коррекция кислотно-щелочного баланса полости рта индивидуально подобранными средствами гигиены; - курсы профессиональных процедур: аппликации кальцийсодержащих и кальций-фосфатных гелей, муссов с последующим применением фторсодержащих препаратов (лаков, гелей, растворов, систем глубокого фторирования) от 3 до 6 раз в течении беременности; - ротовые ванночки с применением антисептиков растительного происхождения (отвары ромашки, шалфея, календулы, зверобоя) курсами по 15 процедур 3-4 раза в день; длительность курса в I триместре-10-15 процедур, во II, III триместре-25-30 процедур (по назначению).
5. Проведение хирургических мероприятий	рекомендуется проводить удаление зубов в период планирования либо на 3-6 месяце беременности.
6. Проведение терапевтических мероприятий	- рекомендуется на этапе планирования беременности - инвазивное лечение рекомендуется проводить в период с 16 по 18, с 26 по 28 недели беременности. - профилактические мероприятия возможно проводить на протяжении всего периода беременности
7. Ортопедическое лечение	рекомендуется отсрочить.
8. Консультация других специалистов	по показаниям
9. Контрольные визиты к стоматологу	до 20 недели беременности – 1 раз в месяц, с 20 по 32 – 2 раза в месяц, с 32 – 3 раза в месяц.

Таблица 4 – Динамика показателей стоматологического статуса в обследуемых группах беременных женщин

Показатели стоматологического здоровья	Группа 1 (активная)		p *	Группа 2 (пассивная)		p *
	Первое обследование	Повторное обследование (через 3 месяца)		Первое обследование	Повторное обследование (через 3 месяца)	
КПУ	6,70±3,19	6,70±3,19	-	6,87±2,95	7,12±3,13	-
ОНИС	1,43±0,32	0,39±0,09	0,0048	1,1±0,3	0,89±0,17	0,064
GI	1,22±0,46	0,54±0,36	0,00001	1,3±0,49	0,94±0,33	0,0022
КПИ	1,13±0,29	0,39±0,09	0,000032	1,2±0,42	1,0±0,27	0,087
Прирост кариеса	0 %		-	0,035±0,072%		-

Примечание: p* – достоверность различий результатов до и после лечения в I и II группах.

5. Якубова, И. И. Обоснование тактики врача-стоматолога до и во время беременности, в период лактации. Часть II. I триместр беременности / И. И. Якубова, О. В. Кружалко // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2008. – № 1. – С. 33-41.
6. Якубова, И. И. Обоснование тактики врача-стоматолога до и во время беременности, в период лактации. Часть II. I триместр беременности (продолжение) / И. И. Якубова, О. В. Кружалко // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2008. – № 3. – С. 13-20.
7. Якубова, И. И. Обоснование тактики врача-стоматолога до и во время беременности, в период лактации. Ч. IV. II триместр беременности / И. И. Якубова, О. В. Кружалко // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2010. – № 3. – С. 35-39.

Поступила 01.10.2014 г.

Принята в печать 07.10.2014 г.

Сведения об авторах:

Жаркова О.А. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой стоматологии детского возраста и челюстно-лицевой хирургии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Дубовец А.В. – ассистент кафедры стоматологии детского возраста и челюстно-лицевой хирургии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Полякова Д.Д. – студентка 5 курса стоматологического факультета 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 стоматологии детского возраста и челюстно-лицевой хирургии. Тел. моб.: +375 (29) 890-90-27, e-mail: jar.olga@tut.by – Жаркова Ольга Александровна.

© ДОЛИН В.И., ЮРИС О.В., 2014

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ БРУКСИЗМА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ ПО ДАННЫМ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ДОЛИН В.И., ЮРИС О.В.

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Республика Беларусь

Резюме.

Целью данного исследования было определение частоты встречаемости бруксизма и его признаков среди населения Республики Беларусь.

Был проведён ретроспективный анализ анкет, полученных в ходе эпидемиологического обследования взрослого населения Республики Беларусь коллективом кафедры общей стоматологии ГУО «БелМАПО» в 2010 г. Респонденты представляли 2 возрастные группы: 18 лет и 35-44 года. Было проанализировано 1253 анкеты относительно наличия скрипа зубами в ночное время, распространённости курения, хронических общесоматических заболеваний, признаков дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, повышенной чувствительности зубов. Распространённость абфракционных дефектов и повышенного стирания зубов оценивалась на основании анализа 1503 карт стоматологического обследования.

По данным анкетирования, отмечена тенденция к увеличению частоты встречаемости ночного бруксизма с возрастом. Распространены такие признаки бруксизма, как: повышенная чувствительность зубов, связанная со стиранием твёрдых тканей зуба; признаки дисфункции височно-нижнечелюстного сустава; отмечен фактор курения, в особенности среди мужчин, и повышение значимости эндокринных нарушений с возрастом, что позволяет предполагать распространённость парафункций у 1/4 населения исследованных групп. По данным обследования, у 18-летних преобладают абфракционные дефекты. В возрастной группе 35-44 года более выражены признаки окклюзионной нагрузки, основным проявлением которых является повышенное стирание зубов, характеризующее парафункции жевательных мышц.

Проявления признаков парафункции жевательных мышц наиболее выражены в социально значимой группе (35-44 года) и свидетельствуют об уровне распространённости бруксизма среди населения Республики Беларусь.

Ключевые слова: распространённость, бруксизм, эпидемиология, мышцы, абфракции, стирание.

Abstract.

The purpose of this study was to determine the incidence of bruxism and its signs among the population of the Republic of Belarus.

Retrospective analysis of questionnaires obtained during the epidemiologic research of the adult population of the Republic of Belarus was conducted by the staff of the department of general dentistry of SEI «BelMAPGE» in 2010. Respondents represented two age groups: 18-year-old persons and people aged 35-44 years. 1253 questionnaires were analyzed, they concerned the presence of night teeth gnashing, smoking, chronic somatic diseases, signs of the temporomandibular joint dysfunction, dental hypersensitivity. The prevalence of abfractions and attrition was evaluated using 1503 cards of dental examination.

According to the survey, there was a tendency to the increase of night bruxism with age. Common signs of bruxism, such as tooth sensitivity associated with attrition; signs of the temporomandibular joint dysfunction; smoking, especially among males and increasing importance of endocrine disorders in adults suggest the prevalence of parafunctions in about 1/4 of the examined population. Abfractions dominate in 18-year-old people according to the dental examination. The signs of occlusal trauma in the group of persons aged 35-44 years are more marked, their main manifestation being attrition as a sign of bruxism.

The most pronounced signs of night bruxism are observed in the socially significant group (35-44 years) and testify to the prevalence of bruxism among the population of the Republic of Belarus.

Key words: prevalence, bruxism, epidemiology, muscles, abfractions, attrition.

В современной стоматологической практике всё более актуальным становится лечение пациентов с парафункциями жевательных мышц, в частности с бруксизмом. Данная тенденция обусловлена не только значительным распространением бруксизма в современном обществе, но и сложностью при выборе плана стоматологического лечения и оказания качественной помощи.

Данные о распространённости этой патологии значительно варьируют в связи с использованием различных диагностических критериев и трактовок понятия бруксизма [1, 2]. В настоящее время наиболее оправданным является определение, данное в Словаре ортопедических терминов в 2005 году. Понятие бруксизма характеризуется двумя значениями: 1. Парафункциональное стачивание зубов. 2. Внутриротовая привычка, заключающаяся в непроизвольном ритмическом или спазматическом нефункциональном скрежетании зубами, стискивании зубов, отличном от жевательных движений нижней челюсти. Такая привычка, которая может привести к окклюзионной травме, также определяется как стачивание зубов, окклюзионный невроз [3, 4].

По данным различных исследователей, распространённость бруксизма в настоящее время оценивается в пределах 6-20% населения [5]. Распространённость дневного бруксизма составляет около 20% среди взрослого населения. Бруксизм сна, который определён в Международной классификации нарушений сна как «стереотипные двигательные нарушения, характеризующиеся сошлифовыванием или сжатием зубов во время сна» встречается у 8-16% взрослого, 14-20% детского и 3% пожилого населения [6, 7].

Большой интерес в стоматологической практике вызывают клинические проявления повышенной окклюзионной нагрузки на твердые ткани зубов: абфракционные дефекты, стирание. Современные представления объясняют этиологию абфракций как процесс разрушения эмалевых призм под воздействия избыточных окклюзионных нагрузок на зуб. Особую роль ученые отводят частым латеральным перегрузкам во время жевания или в случае парафункций жевательных мышц и языка [8], нарушению окклюзионных взаимоотношений [9, 10, 11].

Целью работы было определение частоты встречаемости бруксизма и его признаков среди населения Республики Беларусь.

Методы

Для оценки распространённости бруксизма среди населения Республики Беларусь был проведён ретроспективный анализ анкет, полученных в ходе эпидемиологического обследования взрослого населения во всех регионах страны коллективом кафедры общей стоматологии в 2010 г. Респонденты были распределены по возрастным группам для взрослого населения, в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения для проведения эпидемиологических исследований: 18-лет и 35-44 года [12]. Таким образом, было проанализировано 1253 анкеты. В анализ были включены вопросы, имеющие прямое и косвенное отношение к бруксизму: наличие скрипа зубами в ночное время, данные относительно распространённости курения, хронические общесоматические заболевания, признаки дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), наличие повышенной чувствительности зубов.

В рамках эпидемиологического исследования, для оценки распространённости некариозных поражений, в аналогичных возрастных группах был проведён анализ 1503 карт стоматологического обследования. Выявлялась распространённость абфракционных дефектов, повышенного стирания зубов.

Результаты и обсуждение

Различия между двумя возрастными группами по распространённости бруксизма и его признаков не оценивались. Субъективные признаки бруксизма, выявленные по данным анкетирования в возрастных группах 18-лет и 35-44 года, не имели статистически значимых различий, поэтому данные о достоверности далее в тексте не приводятся.

Распространённость ночного бруксизма и его признаков у населения 18 лет

В ходе эпидемиологического обследования на вопросы анкет ответили 622 человека в возрасте 18 лет (мужчин – 143 человека (22,99±1,69%) и женщин – 479 (77,01±1,69%)). Одним из вопросов относительно стоматологического здоровья был вопрос о скрипе зубами в ночное время. На данный вопрос 17 человек ответили положительно, что составило 2,73±0,65% респондентов, 469 чело-

век ($75,4 \pm 1,73\%$) – отрицательно, 131 человек ($21,06 \pm 1,63\%$) не смог ответить. Среди населения мужского пола признаки бруксизма встречаются в $2,8 \pm 1,38\%$ случаев, что соотносится с его распространённостью у женщин ($2,71 \pm 0,74\%$) в 18-летней возрастной группе. Таким образом, можно отметить, что показатели распространённости бруксизма среди мужчин и женщин не имеют статистически значимых различий и соответствуют среднему показателю распространённости $2,73 \pm 0,65\%$.

Распространённость курения составляет $13,83 \pm 1,38\%$ (86 человек) среди 18-летних. В структуре респондентов с признаками бруксизма в 6 случаях $35,29 \pm 11,59\%$, отмечено курение в качестве привычки. Среди некурящих распространённость скрипа зубами в ночное время составила $2,09 \pm 0,65\%$, в то время как среди курящих – $6,98 \pm 2,75\%$. Из группы респондентов, которые бросили курить в течение предшествующего года, выявлен 1 ($1,79 \pm 1,77\%$) случай с признаками ночной парафункции жевательных мышц. Среди мужчин с признаками ночной парафункции курят $75 \pm 21,65\%$, среди женщин – $23,08 \pm 11,69\%$.

При соотношении ночной парафункции жевательных мышц и хронической общесоматической патологии среди 18-летних наиболее часто выявлялись заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Однако необходимо отметить, что у всех анкетированных респондентов данная патология также превалировала по сравнению с другими соматическими заболеваниями (138 человек, $22,19 \pm 1,66\%$). Таким образом, на основании данных анкетирования не представляется возможным судить о влиянии общесоматической патологии на наличие ночного бруксизма.

Одним из клинических признаков сопутствующих парафункциям жевательных мышц может быть повышенная чувствительность зубов. Установлено, что $34,08 \pm 1,9\%$ респондентов испытывают дискомфорт при воздействии термических раздражителей, у $3,38 \pm 0,72\%$ повышена чувствительность зубов при воздействии механических раздражителей. Большинство опрошенных ($63,18 \pm 1,93\%$) не предъявляют жалоб по поводу повышенной чувствительности зубов.

Несмотря на то, что $32,96 \pm 1,88\%$ респондентов ($55,22 \pm 3,28\%$ пациентов с повышенной чувствительностью) затрудняются назвать при-

чину повышенной чувствительности зубов, при осмотре пациентов установлено, что наиболее распространённой причиной чувствительности $11,57 \pm 1,28\%$ ($23,04 \pm 2,78\%$ пациентов с повышенной чувствительностью) является стирание эмали.

Около 8% респондентов, отметивших повышенную чувствительность зубов, не ответили на вопрос о причине повышенного стирания зубов.

Большая часть опрошенных ($82,64 \pm 1,52\%$) не имеет признаков патологии височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС). В то же время $16,24 \pm 1,48\%$ респондентов отмечали такие признаки, как болезненность либо дискомфорт, хруст, щёлканье в области ВНЧС. $1,12 \pm 0,42\%$ населения не смогли ответить на данный вопрос. Среди респондентов, отметивших признаки ночного бруксизма, у $29,41 \pm 11,06\%$ определены признаки дисфункции ВНЧС. В структуре респондентов с признаками дисфункции ВНЧС, только у $4,95 \pm 2,16\%$ выявлен скрип зубами в ночное время.

Таким образом, по результатам анализа анкетирования населения в возрастной группе 18 лет следует отметить, что распространённость скрипа зубами в ночное время является незначительной $2,73 \pm 0,65\%$. Однако группа респондентов, которые не знают о наличии подобной парафункциональной привычки, значительнее и составляет $21,06 \pm 1,63\%$. Так как ночное скрежетание зубами является неосознанным процессом, то вышеупомянутая группа анкетированных потенциально имеет признаки ночного бруксизма.

Показатели распространённости признаков дисфункции ВНЧС среди анкетированных являются более существенными и составляют $16,24 \pm 1,48\%$, несмотря на выраженные адаптивные способности в данной возрастной группе. Так как нарушения работы мышечно-суставного комплекса часто обусловлены парафункциональной активностью мышц, то вероятным фактором развития патологии можно считать невыявленную ночную парафункцию. Практически каждый 3-й респондент с признаками нарушений ВНЧС ($31,68 \pm 4,63\%$) «не знает» о скрипе зубами в ночное время. Низкая распространённость признаков ночного бруксизма среди населения с жалобами на состояние ВНЧС ($4,95 \pm 2,16\%$) может быть связана с наличием дневной парафункции.

Свыше 30% респондентов отметили признаки повышенной чувствительности зубов. Большинство опрошенных ($32,96 \pm 1,88\%$) затрудняются назвать причину данного состояния, однако $11,57 \pm 1,28\%$ считают основной причиной «стирание эмали» – один из основных клинических признаков бруксизма. Однако необходимо учитывать, что некоторые респонденты отмечали несколько вариантов ответов. Своё мнение также высказывали респонденты, не отмечавшие повышенную чувствительность зубов. Количество ответов по поводу причин повышенной чувствительности (318) составляет лишь $51,13 \pm 2\%$ от общего количества респондентов. Таким образом, данные анкетирования по поводу распространённости «стирания эмали» требуют объективного подтверждения.

Нет различий при распределении признаков бруксизма у мужчин и женщин, что подтверждает мнение о независимости возникновения бруксизма от половой принадлежности.

Распространённость признаков ночной парафункции в зависимости от курения имеет определённую тенденцию к снижению у некурящего населения, однако различия в показателях не являются значительными, что не позволяет достоверно сделать вывод о влиянии табака на развитие ночного бруксизма. Также следует подчеркнуть неосознанный характер парафункции и, предположительно, заниженные данные относительно распространённости курения в силу психосоциальных особенностей данной возрастной группы.

По результатам анализа данных относительно роли общесоматических заболеваний на развитие ночного бруксизма необходимо отметить отсутствие достоверной связи с выделенными группами заболеваний. Наибольшая распространённость нарушений ЖКТ у респондентов с парафункцией жевательных

мышц может объясняться распространённостью заболеваний ЖКТ и ранним развитием хронических форм патологии. В данной возрастной группе влияние выделенных общесоматических факторов на развитие ночного бруксизма не выявлено.

Результаты распространённости некариозных поражений у населения 18 лет

В структуре некариозных поражений у населения 18 лет значительную роль играют абфракционные дефекты и случаи повышенного стирания зубов, которые являются следствием повышенной нагрузки на твёрдые ткани зуба и могут свидетельствовать о наличии гипертонуса жевательной мускулатуры.

Распространённость абфракционных дефектов и повышенного стирания зубов различается незначительно, что может свидетельствовать о повышенной окклюзионной нагрузке. У 18-летних мужчин незначительно преобладает повышенное стирание зубов, в отличие от женщин (табл. 1).

В структуре некариозных поражений (31 человек) абфракционные дефекты имеют большую распространённость, чем повышенное стирание зубов (табл. 2).

Абфракционные дефекты и повышенное стирание зубов в группе 18-летних может свидетельствовать о наличии травматической окклюзии, что требует дальнейшей диагностики состояния зубных рядов и тканей периодонта (табл. 3).

Распространённость ночного бруксизма и его признаков у населения 35-44 лет

В анкетировании принял участие 631 человек: 186 мужчин ($29,48 \pm 1,82\%$) и 445 женщин ($70,52 \pm 1,82\%$). На вопрос о скрипе зубами в ночное время 26 человек ответили положительно ($4,12 \pm 0,79\%$) респондентов, 359 чело-

Таблица 1 – Распространённость некариозных поражений в возрастных группах 18 лет и 35-44 года, $\% \pm SE$

Возраст	Пол	n	Абфракционный дефект	Повышенное стирание
18	м+ж	736	$0,95 \pm 0,36$	$0,68 \pm 0,3$
	м	190	$0,53 \pm 0,52$	$1,05 \pm 0,74$
	ж	546	$1,1 \pm 0,45$	$0,55 \pm 0,32$
35-44	м+ж	767	$13,95 \pm 1,25$	$18,25 \pm 1,4$
	м	247	$14,57 \pm 2,24$	$26,32 \pm 2,8$
	ж	520	$13,65 \pm 1,5$	$14,42 \pm 1,54$

Таблица 2 – Распространенность отдельных видов некариозных поражений среди пациентов с дефектами в возрастных группах 18 лет и 35-44 года, %±SE

Возраст	Абфракционный дефект	Повышенное стирание
18	22,6±7,5	12,9±6,02
35-44	19,54±2,26	27,36±2,54

Таблица 3 – Интенсивность некариозных поражений в возрастных группах 18 лет и 35-44 года, M(SD)

Возраст	Популяция	n	Абфракционный дефект	Повышенное стирание
18	Общая	736	0,02(0,2)	0,01(0,19)
	В группе с дефектами	31	0,45(0,92)	0,19(0,54)
35-44	Общая	767	0,44(1,39)	0,9 (2,77)
	В группе с дефектами	307	0,64(1,6)	1,15(2,87)

век (56,89±1,97%) – отрицательно, 207 человек (32,8±1,87%) затрудняются ответить. У населения мужского пола признаки бруксизма встречаются в 4,84±1,57% случаев, что незначительно превышает показатель распространенности среди женского населения – 3,82±0,9%. У данных респондентов, так же, как и 18-летних, не выявлено особенностей распространенности ночного бруксизма в связи с половой принадлежностью.

По данным анкетирования распространенность курения у лиц 35-44 лет составляет 17,59±1,52%. 30,77±9,05% респондентов с признаками ночной парафункции отмечают привычку курения, в сравнении с группой некурящих (57,69±9,69%). Курят 55,55±16,56% мужчин с признаками ночной парафункции и 17,65±9,25% женщин.

При анализе общесоматического состояния можно выделить некоторые особенности заболеваемости среди населения 35-44 лет. Распространенность соматической патологии возрастает по сравнению с группой 18-летних. Наиболее распространены заболевания сердечно-сосудистой системы (25,36±1,73%) и желудочно-кишечного тракта (30,75±1,84%) респондентов. Наибольшее количество анкетированных с признаками ночного бруксизма отмечают наличие общесоматических нарушений. Необходимо отметить, что у респондентов с признаками ночной парафункции наиболее часто, в 23,08±8,26% случаев, выявлены эндокринные нарушения.

Значительная часть респондентов – 349 человек (55,3±1,98%) – не предъявляет жалоб относительно повышенной чувствительности

зубов. Повышенная реакция на термические раздражители встречается в 34,07±1,89%; на механические раздражители в 13,79±1,37% случаев. Респонденты, отметившие скрип зубами, в 61,54±9,54% случаев признают повышенную чувствительность на термические раздражители.

В 26,78±1,76% случаев анкетированные затрудняются назвать причину повышенной чувствительности зубов, 22,18±1,65% населения причиной чувствительности называют стирание эмали.

Таким образом, 38,08±2,9% респондентов, отметивших повышенную чувствительность зубов, связывают её со стиранием эмали. Подобного мнения придерживаются 46,15±9,78% респондентов с признаками ночного бруксизма.

Можно констатировать, что практически каждый второй респондент в возрасте 35-44 лет связывает выраженное стирание эмали со скрипом зубами в ночное время.

Признаки патологии ВНЧС у населения 35-44 лет отмечаются в 14,9±1,42% случаев, что соотносится с подобным показателем в возрастной группе 18 лет. При этом жалобы на состояние ВНЧС распространены у 11,54±6,27% респондентов с признаками ночной парафункции, что более чем в 2 раза реже по сравнению с группой населения 18 лет. Возможно, данный факт связан с наличием разнообразных патологических состояний челюстно-лицевой области у населения возрастной группы 35-44 года, с которыми респонденты и связывают нарушения работы ВНЧС. 38,3±5,01% анкетированных, отметивших нарушения работы ВНЧС, «не знают» о наличии ночного бруксизма и по-

Таблица 4 – Сравнение распространённости признаков ночного бруксизма среди 18-летних и 35-44-летних (по данным анкетирования) n,%± SE

Признак	18 лет	35 лет
Скрип зубами ночью	17	26
	2,73±0,65	4,12±0,79
Не знают о скрипе зубами ночью	131	207
	21,06±1,63	32,8±1,87
Скрип зубами+курение	6	8
	35,29±11,59	30,77±9,05
Скрип зубами + чувствительность зубов	8	19
	47,06±12,11	73,08±8,7
Скрип зубами +стирание эмали	2	12
	11,76±7,81	46,15±9,78
Скрип зубами + нарушения ВНЧС	5	3
	29,41±11,05	11,54±6,27

тенциально могут иметь парафункциональные привычки.

У населения 35-44 лет признаки ночного бруксизма более распространены по сравнению с 18-летними. Респондентов, которые не уверены в наличии данной привычки, также больше в группе 35-44-летних (табл. 4).

Практически 1/3 респондентов с жалобами на скрип зубами имеют привычку курения в обеих возрастных группах. Курение в большей степени влияет на развитие ночного бруксизма у мужчин, нежели у женщин, вне зависимости от возраста. У 35-44-летнего населения более выражена связь между скрипом зубами, повышенной чувствительностью и стиранием эмали. Однако, по мнению 18-летних респондентов, признаки нарушений работы ВНЧС наиболее часто сочетаются с ночной парафункцией.

Анкетирование не позволяет выявить связь между ночной парафункцией и половой принадлежностью населения. Из групп выделенных общесоматических заболеваний не удалось выявить специфичные системные нарушения для ночного бруксизма. Определяется умеренная распространённость эндокринных нарушений среди 35-44-летнего населения с признаками ночной парафункции.

Результаты распространённости некариозных поражений у населения 35-44 лет

По данным стоматологического обследования в возрастной группе 35-44 года в среднем около 40% лиц имели зубы с некариозными поражениями.

В целом распространённость некариозных поражений, связанных с повышенной

окклюзионной нагрузкой, с возрастом значительно увеличилась, что может быть обусловлено развитием частичной вторичной адентии, нарушением адаптации и прогрессированием травматической окклюзии (табл. 1).

В структуре некариозных поражений (307 человек) преобладает повышенное стирание зубов, в особенности у мужчин. Практически 1/3 всех некариозных поражений приходится на повышенное стирание зубов (табл. 2).

С возрастом отмечено увеличение показателей интенсивности повышенного стирания зубов относительно абфракционных дефектов (табл. 3).

Распространённость некариозных поражений, сопряжённых с повышенной жевательной нагрузкой, является наибольшей в возрастной группе 35-44 летних. Следует отметить, что повышенное стирание зубов является наиболее распространённым проявлением некариозных поражений у населения старшей возрастной группы как у мужчин, так и у женщин. Интенсивность повышенного стирания с возрастом увеличивается, что можно объяснить развитием частичной вторичной адентии, перераспределением жевательной нагрузки, парафункциями жевательных мышц.

Заключение

По данным анкетирования, проведенного в рамках эпидемиологического исследования населения Республики Беларусь в 2010 г., распространённость ночного бруксизма у населения 35-44 лет (4,12±0,79%) в 2 раза превосходит

показатель распространенности в 18-летней возрастной группе ($2,73 \pm 0,65\%$). $21,06 \pm 1,63\%$ населения в возрасте 18 лет и $32,8 \pm 1,87\%$ населения 35-44 лет не отрицают возможность ночного бруксизма.

У населения с признаками ночного бруксизма в возрасте 18 лет в $47,06 \pm 12,11\%$ отмечается повышенная чувствительность зубов и в $11,76 \pm 7,81\%$ – стирание эмали. С возрастом отмечается усиление корреляции данных показателей до $73,08 \pm 8,7\%$ и $46,15 \pm 9,78\%$, соответственно. У $29,41 \pm 11,05\%$ населения 18 лет и $11,54 \pm 6,27\%$ в возрасте 35-44 года жалобы на скрип зубами сочетаются с признаками дисфункции ВНЧС. В возрастной группе 35-44 года в $23,08 \pm 8,26\%$ случаев ночной бруксизм сочетается с заболеваниями эндокринной системы.

$35,29 \pm 11,59\%$ населения с признаками ночного бруксизма в возрасте 18 лет и $30,77 \pm 9,05\%$ в возрасте 35-44 года курят. Данный фактор оказывает большее влияние на мужчин ($75 \pm 21,65\%$ и $55,55 \pm 16,56\%$ мужчин в возрасте 18 и 35-44 года, соответственно).

С возрастом увеличивается распространенность абфракционных дефектов с $0,95 \pm 0,36\%$ до $13,95 \pm 1,25\%$, и повышенного стирания зубов с $0,68 \pm 0,3\%$ до $18,25 \pm 1,4\%$. Показатель распространенности повышенного стирания зубов среди мужчин 35-44 лет достигает $26,32 \pm 2,8\%$. Интенсивность абфракционных дефектов с возрастом увеличивается с 0,02 (0,2) до 0,44 (1,39), а повышенного стирания зубов с 0,01 (0,19) до 0,9 (2,77). В структуре некариозных поражений частота встречаемости абфракционных дефектов с возрастом снижается с $22,6 \pm 7,5\%$ до $19,54 \pm 2,26\%$, а повышенного стирания зубов возрастает с $12,9 \pm 6,02\%$ до $27,36 \pm 2,54\%$.

Литература

1. Лобко, В.А. Комбинированные методы лечения хронической патологии жевательных мышц / В. А. Лобко, И. Н. Барадина, С. М. Манкевич // *Стоматолог.* – 2011. – № 2. – С. 98-102.
2. Гипертонус жевательных мышц и ботулинический токсин типа А (лантокс) в стоматологической практике / О. Р. Орлова [и др.] // *Врач.* – 2009. – № 9. – С. 13-17.
3. The glossary of prosthodontic terms / The Academy of Prosthodontics // *The Journal of Prosthetic Dentistry.* – 2005 Jul. – Vol. 94, N 1. – P. 10-92.
4. Bruxism defined and graded: an international consensus / F. Lobbezoo [et al.] // *Journal of Oral Rehabilitation.* – 2013 Jan. – Vol. 40, N 1. – P. 2-4.
5. Basic, V. Bruxism: an unsolved problem in dental medicine / V. Basic, K. Mehulic // *Acta Stomat Croat.* – 2004. – Vol. 38, N 1. – P. 93-96.
6. Bruxism: a literature review / S. Shetty [et al.] // *Journal of Indian Prosthodontic Society.* – 2010 Sep. – Vol. 10, N 3. – P. 141-148.
7. Bruxism and nocturnal groaning / L. Ferini-Strambi [et al.] // *Archives Italiennes de Biologie.* – 2011 Dec. – Vol. 149, N 4. – P. 467-477.
8. Tepper, H. W. Tongue thrust correction in one easy lesson / H. W. Tepper // *Functional Orthodontics.* – 1986 Mar-Apr. – Vol. 3, N 2. – P. 40-43.
9. Grippo, J. O. Abfraction: a new classification of hard tissue lesions of teeth / J. O. Grippo // *Journal of Esthetic Dentistry.* – 1991 Jan-Feb. – Vol. 3, N 1. – P. 14-19.
10. Examining tooth flexure effects on cervical restorations: a two-year clinical study / H. O. Heymann [et al.] // *Journal American Dental Association.* – 1991 May. – Vol. 122, N 5. – P. 41-47.
11. Lee, W. C. Possible role of tensile stress in the etiology of cervical erosive lesions of teeth / W. C. Lee, W. S. Eakle // *Journal Prosthetic Dentistry.* – 1984 Sep. – Vol. 52, N 3. – P. 374-380.
12. Основные подходы к организации эпидемиологических исследований и профилактике стоматологических заболеваний : учеб.-метод. пособие / П. А. Леус [и др.]. – Минск : БГМУ, 2006. – 24 с.

Поступила 27.06.2014 г.

Принята в печать 07.10.2014 г.

Сведения об авторах:

Долин В.И. – аспирант кафедры общей стоматологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»;

Юрис О.В. – ассистент кафедры общей стоматологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220007, г. Минск, пер. Вузовский, 3-404. E-mail: dolinsfamily@mail.ru – Долин Владислав Игоревич.

© КУГАЧ В.В., ТАРАСОВА Е.Н., 2014

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КРИТЕРИЕВ ДЛЯ КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ И ЗА РУБЕЖОМ

КУГАЧ В.В., ТАРАСОВА Е.Н.

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

Резюме.

В статье представлен сравнительный анализ разработанных критериев отнесения лекарственных средств к безрецептурным в Республике Беларусь с критериями, используемыми для классификации лекарственных средств в странах Европейского союза, Американского Региона ВОЗ и СНГ. Сравнение проводили по следующим показателям: возможность причинения вреда здоровью пациента при самостоятельном использовании ЛС по медицинским показаниям в соответствии с инструкцией по применению; возможность использования ЛС не по медицинским показаниям; опыт применения ЛС широкой группой потребителей и парентеральный способ введения ЛС. Разработанные критерии отличаются от существующих в других странах детализацией и конкретизацией требований к побочным реакциям, фармакологическим и токсикологическим свойствам ЛС.

Ключевые слова: критерии, безрецептурные лекарственные средства, классификация лекарственных средств.

Abstract.

In this article the results of the comparative analysis of the developed criteria for classifying drugs as OTC in the Republic of Belarus with the criteria used for the classification of drugs in the European Union, the World Health Organization American Region and the CIS is made. A comparison was carried out according to the following parameters: the possibility of harm to the health of a patient on self-medication for medical reasons in accordance with instructions for use; the use of drugs not medically indicated; experience of a wide variety of drug users and the parenteral route of drugs administration. The developed criteria differ from those in other countries in specified requirements for adverse reactions, pharmacological and toxicological properties of drugs.

Key words: criteria, OTC drugs, classification of drugs.

Деление лекарственных средств (ЛС) на рецептурные и безрецептурные законодательно было закреплено еще в 1951 г. в США. До настоящего времени имеются отличия в данных списках разных стран, что связано с различными подходами при классификации ЛС либо отсутствием соответствующих критериев [1, 2].

При сравнении перечней безрецептурных ЛС разных лет в Республике Беларусь установлены различия в отнесении одного и того же ЛС к рецептурному или безрецептурному отпуску. Результаты экспертного опроса врачей и фармацевтических работников также свидетельствовали об отсутствии единого мнения по данному вопросу [3].

Это потребовало разработки критериев отнесения ЛС к безрецептурным, которые позволили бы объективно классифицировать ЛС на этапе их регистрации, перерегистрации и при рассмотрении вопроса об изменении порядка отпуска ЛС из аптек. Разработанные критерии были включены в постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 3 февраля 2010 г. № 15 «Об утверждении перечня лекарственных средств, реализуемых без рецепта врача» и в приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 14.03.2011 г. № 237 «О внесении изменений и дополнений в приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23.06.2009 г. № 610» [4, 5, 6, 7].

Целью настоящего исследования было проведение сравнительного анализа разработанных критериев в Республике Беларусь с существующими в странах Американского региона ВОЗ, Европейского союза и постсоветского пространства.

Методы

Объектами исследования являлись критерии отнесения ЛС к безрецептурным в Республике Беларусь, разработанные нами в ранее проведенных исследованиях [4, 5], критерии отнесения ЛС к рецептурным и безрецептурным в странах Европейского союза [8, 9, 10], Украине [11], Казахстане [12], Молдове [13], критерии отнесения ЛС к безрецептурному отпуску Американского Региона ВОЗ [14] и критерии, используемые Food and Drug Administration (FDA) при классификации ЛС [15, 16].

В работе использованы логико-теоретические методы исследования (анализ, синтез, аналогия), эмпирические (описание, счет, сравнение, документальный метод) [17].

Результаты и обсуждение

Порядок отнесения ЛС к рецептурному отпуску в странах Евросоюза регулируется Директивой Совета ЕС от 2001 г. Для этих стран разработано также руководство по изменению категории отпуска ЛС для производителей, в основу которого заложены критерии отнесения ЛС к рецептурным (таблица 1). Исследуемые страны СНГ (Украина, Казахстан, Молдова) разработали критерии на основе европейских. В соответствии с ними отпуск без рецепта врача подлежат ЛС, которые не отнесены к рецептурным. В Украине и Казахстане к безрецептурным дополнительно относятся ЛС, содержащие небольшие количества наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров. В Российской Федерации на основе европейского руководства составлены методические рекомендации по изменению условий отпуска ЛС для медицинского применения, которые затем были включены в Руководство по экспертизе лекарственных средств [18]. В изучаемых странах при классификации ЛС используют следующие показатели, которые являются основанием для реализации ЛС из аптек по рецепту врача:

1. Прямая или непрямая угроза здоровью пациента при правильном применении ЛС без медицинского наблюдения (когда пациент принимает ЛС по медицинским показаниям, придерживаясь инструкции по применению);

2. Прямая или непрямая угроза здоровью пациента в результате неправильного применения ЛС (когда пациент может принимать ЛС с немедицинскими целями);

3. Действие и (или) побочные эффекты ЛС требуют дальнейшего изучения;

4. ЛС предназначены для парентерального способа введения.

Анализ критериев, предложенных Американским Региональным бюро ВОЗ, и критериев, используемых при классификации лекарственных средств FDA показал, что они схожи с европейскими (табл. 1).

Сравнение разработанных нами критериев отнесения ЛС к безрецептурным в Республике Беларусь проводили по вышеперечисленным показателям.

Рассматривали также другие характеристики, которые могут учитываться при отнесении ЛС к безрецептурному или рецептурному отпуску.

1. При рассмотрении прямой или непрямой угрозы здоровью пациента при правильном применении ЛС без медицинского наблюдения в Республике Беларусь учтены следующие характеристики ЛС:

Побочные реакции. В качестве критериев отнесения ЛС к безрецептурным использовали отсутствие побочных реакций типа D и C (в соответствии с классификацией Грэма-Смита и Аронсона); низкий риск серьезных побочных реакций (очень редкие по частоте – менее 0,01% или 1 побочная реакция на 10000 врачебных назначений); низкий риск развития при использовании в соответствии с инструкцией по медицинскому применению и (или) листком-вкладышем органоповреждающего действия (кардиотоксического, гепатотоксического, нефротоксического, гематотоксического, нейротоксического, пульмотоксического действия) (табл. 1). К побочным реакциям типа D относятся отсроченные неблагоприятные реакции, включающие канцерогенные, мутагенные, тератогенные эффекты; типа C – реакции, возникающие при длительном использовании ЛС, включая толерантность, зависимость, кумулятивные эффекты, синдромы

Таблица 1 – Критерии отнесения ЛС к безрецептурным в странах Евросоюза (в соответствии с руководством по изменению категории отпуска для производителей), странах Американского Региона ВОЗ и Республике Беларусь

Критерии в странах Евросоюза	Критерии в странах Американского Региона ВОЗ, FDA	Критерии в Республике Беларусь
<p>Прямая или непрямая угроза здоровью/профиль безопасности:</p> <ul style="list-style-type: none"> - низкая общая токсичность ЛС, отсутствие значимой репродуктивной токсичности, генотоксических или канцерогенных свойств; - низкий риск возникновения серьезных побочных реакций типа А среди общей популяции; - очень низкий риск возникновения серьезных побочных реакций типа В; 	<p>Прямая или непрямая угроза здоровью пациента при правильном применении ЛС без медицинского наблюдения (в соответствии с инструкцией по применению по медицинским показаниям)</p> <ul style="list-style-type: none"> - низкая токсичность; - ЛС не вызывают толерантности и зависимости 	<p>Критерии в Республике Беларусь</p> <ul style="list-style-type: none"> - отсутствие побочных реакций типа D (отсроченные неблагоприятные реакции; включают канцерогенные, мутагенные, тератогенные эффекты); - отсутствие побочных реакций типа С (реакции, возникающие при длительном использовании ЛС; включают толерантность, развитие зависимости, кумулятивные эффекты, синдром отмены или рикошета); - низкий риск серьезных побочных реакций (очень редкие по частоте: менее 0,01% или 1 побочная реакция на 10000 врачебных назначений). Низкий риск развития при использовании в соответствии с инструкцией по медицинскому применению и (или) листком-вкладышем органоповреждающего действия (кардиотоксического, гепатотоксического, нефротоксического, гематотоксического, нейротоксического, пульмотоксического действия)
<ul style="list-style-type: none"> - незначительный риск причинения вреда здоровью при применении не по показаниям, превышении дозировки, длительности лечения; - небольшое количество противопоказаний, невысокая частота взаимодействий с наиболее часто применяемыми ЛС 	<ul style="list-style-type: none"> - превышение рекомендуемой дозировки ЛС не должно представлять серьезной опасности для жизни и здоровья пациента; - широкий диапазон дозировок, позволяющий подобрать необходимую дозировку пациентам разного возраста и веса; - отсутствие серьезных взаимодействий с другими ЛС; - безопасность в использовании всеми возрастными группами населения, беременными 	<ul style="list-style-type: none"> - отсутствие способности к кумуляции; широкий терапевтический диапазон (терапевтическая широта ЛС); - наличие короткого периода полувыведения; степень связывания с белками плазмы менее чем на 90% или объем распределения больше 35 л; - отсутствие клинически значимых взаимодействий с другими ЛС; - отсутствие ограничений для применения у детей любого возраста, при условии наличия ЛФ данного ЛС в дозировках, предназначенных для применения у детей; при наличии у ЛС ограничений его реализация без рецепта врача возможна только при условии четкого указания возрастного диапазона в инструкции по применению ЛС и (или) листке-вкладыше; - отсутствие медицинских противопоказаний при беременности и лактации.
<p>Непрямая угроза здоровью/профиль безопасности:</p> <ul style="list-style-type: none"> - предупреждения в инструкции по медицинскому применению или упаковке для предотвращения «маскировки» симптомов и развития серьезного заболевания; - безрецептурное ЛС должно применяться кратковременно, что снижает вероятность «маскировки» симптомов; - широкое применение ЛС не должно увеличивать риск развития устойчивости к ЛС 	<ul style="list-style-type: none"> - при использовании в соответствии с инструкцией по медицинскому применению не маскируют симптомы тяжелых заболеваний, не препятствуют постановке диагноза и началу своевременной терапии патологических состояний, требующих медицинского вмешательства 	<ul style="list-style-type: none"> - количество доз при реализации ЛС, позволяющее обеспечить не более чем 1-5 дней фармакотерапии, за исключением длительных курсов лечения

<p>- возможность самостоятельной оценки симптомов, при которых показано применение ЛС</p> <p>- информация для потребителя (оговариваются требования к инструкции по медицинскому применению, в том числе наличие понятной и достаточной информации для эффективного и безопасного самостоятельного применения ЛС)</p>	<p>- эффективность и безопасность ЛС для лечения заболеваний, не требующих сложных методов диагностики и лечения;</p> <p>- возможность самостоятельной оценки симптомов и противопоказаний к применению ЛС</p> <p>- информация в инструкции по медицинскому применению должна быть понятна потребителю без помощи специалиста</p>	<p>- возможность правильной оценки пациентом и провизором симптомов, при которых используется безрецептурное ЛС.</p> <p>-</p>
<p>Прямая или непрямая угроза здоровью пациента в результате неправильного применения ЛС (не по медицинским показаниям)</p>		
<p>- известное использование ЛС не по назначению служит основанием для отнесения к рецептурному отпуску</p>	<p>- низкий риск злоупотребления ЛС и неправильного применения ЛС</p>	<p>- отсутствие сведений о применении ЛС в немедицинских целях, которое может нанести вред здоровью</p>
<p>Действие и/или побочные эффекты ЛС требуют дальнейшего изучения</p>		
<p>- опыт применения ЛС у широких слоев населения после предоставления торговой лицензии;</p> <p>- использование меньшей дозировки, силы действия ЛС при сохранении эффективности ЛС</p>	<p>- активные компоненты ЛС появились на рынке и стали доступны для широкого круга потребителей 5-10 лет назад и ЛС подтвердило высокую безопасность и эффективность, с момента выхода на рынок не зарегистрированы побочные реакции на ЛС;</p> <p>- активные компоненты данных ЛС ранее входили в перечень безрецептурных ЛС</p>	<p>- наличие сведений о применении не менее 5 лет данной ЛФ и данного режима дозирования ЛС;</p> <p>- при наличии у ЛС нескольких дозровок – к его реализации без рецепта врача может быть отнесена наименьшая дозировка.</p>
<p>ЛС предназначены для парентерального способа введения</p>		
<p>- исключение парентерального способа применения для безрецептурных ЛС</p>	<p>- не требуют специального режима приема</p>	<p>- способ применения ЛС не требует участия медицинских работников; у ЛС должна быть простая схема приема;</p>
<p>Дополнительные требования</p>		
<p>- размер и форма упаковки ЛС основывается на предполагаемой длительности лечения;</p> <p>- упаковка должна обладать характеристиками, которые исключают доступ детей к ЛС</p>	<p>- не требуют специального режима хранения в домашних условиях</p>	<p>- ЛФ наружного и местного применения при отсутствии системного действия может быть отнесена к безрецептурным</p>

«отмены», синдромы «рикошета». К серьезным относят побочные реакции, которые вне зависимости от принимаемой дозы ЛС приводят к смерти, состоянию, представляющему угрозу для жизни, требующему госпитализации, к стойким или выраженным ограничениям жизнеспособности (инвалидности), к врожденной аномалии (пороку развития), требуют медицинского вмешательства для предотвращения развития перечисленных состояний [19, 20, 21].

Не использовали в качестве критериев отсутствие побочных реакций типа В, редких, не зависящих от дозы, непредсказуемых и неожиданных, иммунологической и генетической природы, и побочных реакций типа А, зависящих от дозы, предсказуемых на основании знаний фармакологических свойств ЛС и возникающих при нарушении дозового режима и использования ЛС в количествах, превышающих максимальные терапевтические дозы. Выявление пациентов с высоким риском развития у них побочных реакций типа А и В необходимо учитывать при консультировании посетителей аптек при реализации ЛС без рецепта врача.

Фармакологическая и токсикологическая характеристика безрецептурного ЛС. Чем больше терапевтическая широта ЛС (диапазон доз от пороговой до максимальной терапевтической), тем более безопасным является его применение. Если терапевтическая широта ЛС высокая и колеблется, например, в пределах 1-50 мг, то пациент может принять ЛС в дозе 5, 15, 25, 30 и 40 мг, не опасаясь его передозировки, т.е. проявления токсического действия. Если ЛС имеет узкий терапевтический диапазон, повышается риск развития эффектов опасного фармакокинетического взаимодействия ЛС. Даже небольшое повышение концентрации в крови одного ЛС под действием другого в таком случае может привести к серьезным побочным реакциям [20].

Продолжительность действия ЛС зависит от периода полувыведения. Если ЛС с большим периодом полувыведения принять два раза в день или чаще, оно будет накапливаться в организме и проявлять свои токсические эффекты.

Наибольшее клиническое значение имеет взаимодействие ЛС на уровне связи с белками крови, высоким сродством к которым

характеризуются многие ЛС. Данный механизм взаимодействия приобретает клиническое значение, если ЛС имеет небольшой объем распределения (менее 35 л) и связывается с белками крови более чем на 90%. При связывании ЛС с белками плазмы менее чем на 90% его вытеснение из связи с ними не приведет к значительному изменению концентрации в крови свободной фракции ЛС. При объеме распределения, превышающем 35 л, повышение концентрации в крови активной фракции ЛС не имеет клинического значения в связи с перераспределением ЛС в тканях. Необходимо учитывать комбинации ЛС, которые могут привести к развитию тяжелых нежелательных реакций, представляющих угрозу для жизни пациента [20]. Поэтому были введены следующие критерии: отсутствие у ЛС способности к кумуляции, широкий терапевтический диапазон (терапевтическая широта ЛС); наличие короткого периода полувыведения, степень связывания с белками плазмы менее чем на 90% или объем распределения больше 35 л, отсутствие клинически значимых взаимодействий с другими ЛС (табл. 1).

При отнесении ЛС к безрецептурным необходимо учитывать отсутствие медицинских противопоказаний при беременности и лактации. Существует классификация категорий риска при беременности: категория А – отсутствие риска для плода при применении ЛС; В – в эксперименте на животных обнаружен риск для плода, но при адекватных исследованиях у людей не выявлен, либо в эксперименте риск отсутствует при недостаточно изученном действии в клинической практике; С – ожидаемый терапевтический эффект ЛС может оправдывать его назначение, несмотря на потенциальный риск для плода; D – убедительные доказательства риска для плода, однако ожидаемая польза от его применения для будущей матери может превысить потенциальный риск для плода; E – применение в период беременности не может быть оправдано, риск для плода превышает потенциальную пользу для будущей матери; X – безусловно опасное для плода ЛС, причем отрицательное воздействие его на плод превышает потенциальную пользу для будущей матери [20].

Важной характеристикой ЛС является отсутствие ограничений для применения у детей любого возраста, при условии наличия

ЛФ данного ЛС в дозировках, предназначенных для применения у детей. При наличии у ЛС ограничений его реализация без рецепта врача возможна только при условии четкого указания возрастного диапазона в инструкции по применению ЛС и (или) листке-вкладыше.

С целью предотвращения непрямо́й угрозы здоровью пациента в качестве критерия включили количество доз при реализации ЛС, обеспечивающее не более чем 1-5 дней фармакотерапии, за исключением длительных курсов лечения. Это ограничение необходимо для своевременного в случае отсутствия эффекта обращения пациента к специалисту. Длительное применение ЛС не должно приводить к увеличению риска кумулятивных эффектов и проявления побочных реакций.

Необходимо также учитывать возможность правильной оценки пациентом и провизором симптомов, при которых используется безрецептурное ЛС.

В отличие от стран Евросоюза (таблица 1), не прописывали требования к инструкции по медицинскому применению ЛС, т.к. требования к информации, которая должна содержаться в инструкции по медицинскому применению ЛС (листке-вкладыше, маркировке упаковки и этикетке ЛС), утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь [22]. При этом реализация ЛС в Республике Беларусь разрешена только из аптек, с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) [23].

Таким образом, нами детализирован и конкретизирован критерий «Прямая или непря́мая угроза здоровью пациента при правильном применении ЛС без медицинского наблюдения» (по медицинским показаниям в соответствии с инструкцией по применению) (табл. 1).

2. Как и в странах Евросоюза, при разработке критериев учли возможность неправильного применения ЛС (не по медицинским показаниям). Если известны сведения о применении ЛС в немедицинских целях, которое может нанести вред здоровью, ЛС не может быть классифицировано как безрецептурное.

3. Наряду с исследуемыми странами рассматривали необходимость опыта применения ЛС широкими слоями населения. Это в значительной степени гарантирует выявление и изучение побочных реакций. Поэтому при

классификации ЛС необходимо учитывать наличие сведений о применении не менее 5 лет данной лекарственной формы и данного режима дозирования ЛС, при этом можно использовать опыт его применения в других странах.

При наличии у ЛС нескольких дозировок к его реализации без рецепта врача может быть отнесена наименьшая дозировка. При этом разовая доза безрецептурного ЛС должна быть такой, чтобы его эффективность сохранялась.

4. Для возможности самостоятельного применения ЛС исключили парентеральное введение: способ применения ЛС не должен требовать участия медицинских работников (лекарственные формы для парентерального применения в странах Евросоюза, Казахстане, Украине, Молдове является критерием рецептурного отпуска). У ЛС должна быть простая схема приема (табл. 1).

5. Дополнительные критерии.

В Республике Беларусь к безрецептурному может быть отнесена ЛФ наружного и местного применения при отсутствии системного действия (табл. 1).

Ограничение количества доз в упаковке, являющееся ограничением безрецептурного отпуска в странах Евросоюза и предлагаемый также при разработке критериев отнесения ЛС к безрецептурным в Украине [24], заменили на ограничение количества доз при отпуске. Необходимое количество доз ЛС можно реализовать, вскрыв вторичную упаковку ЛС. В странах Евросоюза ЛС может быть классифицировано как безрецептурное, если его упаковка обладает свойствами, которые исключают доступ детей к ЛС (таблица 1). Удобная упаковка имеет значение при хранении ЛС в домашних условиях, однако это не является критерием только для ЛС, реализуемых без рецепта врача.

С учетом мнения экспертов в качестве критериев не включали стоимость ЛС, которая является значимой в странах с развитой системой страховой медицины. В некоторых государствах Европы исключение ЛС из списка рецептурных не влияет на его оплату через национальную службу здравоохранения (Великобритания). В Нидерландах, Швеции, США безрецептурные ЛС исключены из списков фондов здравоохранения с целью сокращения затрат на ЛС. При этом для производителей также

возможна экономическая выгода за счет увеличения объемов реализации ЛС, разрешенного к отпуску без рецепта врача [25]. Возмещение стоимости ЛС может влиять также на то, что пациенты, которые могли бы лечиться самостоятельно, идут за рецептом к врачу.

В отличие от Украины и Казахстана, не использовали в качестве критерия отнесения ЛС к безрецептурным содержание небольших доз наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров в составе комбинированных ЛФ [11, 12] и не разрабатывали соответствующие количественные показатели [12, 26]. Разработанные нами критерии для классификации ЛС в качестве безрецептурных согласуются с постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 31.07.2009 г. № 89 «О критериях отнесения комбинированных лекарственных средств, содержащих наркотические средства и психотропные вещества, к наркотическим средствам и психотропным веществам, подлежащим государственному контролю в Республике Беларусь, и внесении изменений и дополнений в постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28 мая 2003 г. № 26».

Не рассматривали также применение ЛС только в условиях стационара, так как в надлежащей аптечной практике Республики Беларусь прописаны ЛС, которые запрещены к реализации амбулаторным пациентам.

В отличие от Казахстана [12] не использовали в качестве критерия отнесения ЛС в стране-производителе к определенной категории отпуска, так как статусы ЛС с одним и тем же действующим веществом разных производителей могут отличаться.

Таким образом, нами были разработаны критерии отнесения ЛС к безрецептурным, в отличие от стран Евросоюза, Казахстана, Украины, Молдовы, где разработаны критерии отнесения ЛС в первую очередь к рецептурному отпуску. Критерии отличаются от исследуемых стран конкретизацией и детализацией требований к побочным реакциям, фармакологической и токсикологической характеристике безрецептурных ЛС.

Заключение

В Республике Беларусь разработаны критерии отнесения лекарственных средств

к безрецептурному отпуску. Как и в зарубежных странах в критериях, используемых для классификации ЛС, учтены требования, которые могут нанести вред здоровью пациента при самостоятельном использовании ЛС по медицинским показаниям в соответствии с инструкцией по применению; возможность использования ЛС не по медицинским показаниям; опыт применения ЛС широкой группой потребителей и парентеральный способ введения ЛС.

Разработанные критерии отличаются от существующих в других странах детализацией и конкретизацией требований к побочным реакциям, фармакологическим и токсикологическим свойствам ЛС. Критерии позволяют объективно классифицировать ЛС на этапе их регистрации и перерегистрации.

Литература

1. Мошкова, Л. В. Система самопомощи и роль в ней фармацевтов, врачей и пациентов / Л. В. Мошкова, К. В. Брутко // Фармацевтическая наука и практика в новых социально-экономических условиях : науч. труды НИИФ. – Москва, 1997. – Т. XXXVI, ч. I. – С. 53-59.2.
2. Рынок безрецептурных средств / К. М. Бонд [и др.] // Регулирование фармацевтического сектора в Европе: ради эффективности, качества и равенства. – Копенгаген : Европейская обсерватория по системам и политике здравоохранения, 2006. – Гл. 15. – С. 271-289.
3. Кугач, В. В. Оптимизация перечня лекарственных средств, реализуемых без рецепта врача / В. В. Кугач, Е. Н. Тарасова // Вестник фармации. – 2008. – № 3. – С. 63-73.
4. Кугач, В. В. Критерии отнесения лекарственных средств к отпуску без рецепта врача / В. В. Кугач, Е. Н. Тарасова // Вестник ВГМУ. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 127-134.
5. Тарасова, Е. Н. Порядок отнесения лекарственных средств к перечню реализуемых из аптек без рецепта врача / Е. Н. Тарасова, В. В. Кугач // Материалы VIII съезда фармацевтических работников Республики Беларусь. – Витебск, 2010. – С. 394-397.
6. Об утверждении перечня лекарственных средств, реализуемых без рецепта врача : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 3 февраля 2010 г. № 15 // Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь. – 2010. – № 57 (8/21986).
7. Об утверждении Инструкции о проведении экс-

- пертизы документов регистрационного досье на лекарственное средство, фармацевтическую субстанцию и документов, представляемых для внесения изменений в регистрационное досье ранее зарегистрированного лекарственного средства, фармацевтической субстанции : приказ министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23 июня 2009 г. № 610.
8. Усенко, В. А. Об определении категорий лекарственных препаратов для человека : директива Совета ЕС от 31 марта 1992 г. / В. А. Усенко, А. Л. Спасокукоцкий // Лицензирование в Европейском Союзе : фармацевтический сектор. – Киев : Морион Лтд, – 1998. – С. 290-293.
 9. Директива 2001/83/ЕС Европейского Парламента и Совета ЕС от 6 ноября 2001 г. О своде законов Сообщества в отношении лекарственных препаратов для человека [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.webapteka.ru/expert_docs/pub59/. – Дата доступа: 10.06.2014.
 10. Усенко, В. А. Руководство по изменению категории отпуска лекарственных препаратов для человека / В. А. Усенко, А. И. Гриневиц // Фарматека. – 1999. – № 1. – С. 5-10.
 11. Про затвердження критеріїв визначення категорій відпуску лікарських засобів : наказ Міністерства охорони здоров'я України № 185 від 17.05.200 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z0464-01>.
 12. Об утверждении Правил отнесения лекарственных средств к рецептурному или безрецептурному отпуску : приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 5 декабря 2011 года № 1460 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/P1100001460>.
 13. Об утверждении критериев определения категорий отпуска лекарственных средств из аптек : приказ Министерства здравоохранения Республики Молдова № 21 от 12.01.2006 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://lex.justice.md/viewdoc.php?action=view&view=doc&id=315707&lang=2>.
 14. Картавцова, Т. В. Зарубежный опыт классификации лекарственных средств [Электронный ресурс] / Т. В. Картавцова, Г. Н. Гильдеева // Medical Developemant Agency. – Режим доступа: <http://mda-cro.com/rus/news/70.html>. – Дата доступа: 10.06.2014.
 15. A Pharmacist-Only Class of Drugs: An Idea Whose Time Has Come? [Электронный ресурс] // Pharmacist. – 2012. – Режим доступа: <https://www.uspharmacist.com/>. – Дата доступа: 15.06.2014.
 16. Jacobs, L. R. Prescription to Over-the-Counter Drug Reclassification [Электронный ресурс] / L. R. Jacobs, D. Pharm // American Family Physician. – Режим доступа: <http://www.aafp.org/afp/1998/0501/p2209.html>. – Дата доступа: 15.06.2014.
 17. Сабитов, Р. А. Основы научных исследований : учеб. пособие / Р. А. Сабитов. – Челябинск : Челяб. гос. ун-т, 2002. – 138 с.
 18. Перевод лекарственных препаратов в безрецептурный отпуск. Научно-обоснованный подход [Электронный ресурс] / Д. В. Горячев [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 5. – Режим доступа: <http://www.pharmjournal.ru/articles/stati/perevod-lekarstvennyix-preparatov-v-bezrecepturnyij-otpusk.nauchno-obosnovannyij-podxod-5-pouabr-2013>. – Дата доступа: 15.06.2014.
 19. Руководство по выявлению и предоставлению информации о побочных реакциях на лекарственные средства / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении МЗ РБ // Современная стоматология. – 2010. – № 2. – С. 106.
 20. Клиническая фармакология : учеб. для мед. вузов / под ред. В. Г. Кукеса. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с.
 21. Значение для клинициста информации из раздела «Побочное действие» инструкции по медицинскому применению лекарственного средства / Д. А. Сычев [и др.] // Рецепт. – 2010. – № 5. – С. 21-27.
 22. О требованиях к документам на лекарственные средства, фармацевтические субстанции, заявляемые на государственную регистрацию (перерегистрацию), документам, представляемым для внесения изменений в регистрационное досье на лекарственное средство (фармацевтическую субстанцию) ранее зарегистрированное в Республике Беларусь, и о признании утратившим силу постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 21 ноября 2008 г. № 199 : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 8 мая 2009 г. № 52 // Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь. – 2009. – № 134 (8/20954).
 23. Об утверждении Надлежащей аптечной практики : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27 декабря 2006 г. № 120 // Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь. – 2014. – № 28 (8/28606).
 24. Гала, Л. О. Розробка основних принципів та підходів до безрецептурного відпуску лікарських засобів населенню в Україні : автореф. дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.01 / Л. О. Гала ; Націон. фармацевт. академія України. –

- Харків, 2002. – 25 с.
25. Нойс, П. Р. Перевод лекарств в безрецептурный статус / П. Р. Нойс // Лекарственные средства и деньги: цены, доступность и сдерживание затрат. – М., 2006. – С. 143-146.
26. Про затвердження критеріїв віднесення лікарських засобів, що містять малу кількість наркотичних засобів або психотропних речовин і прекурсорів, до категорії лікарських засобів, які відпускаються без рецептів : наказ Міністерства охорони здоров'я України № 210 від 14.05.2003 : із змінами, внесеними згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я № 441 від 02.09.2005, № 708 від 07.09.2012.

*Поступила 31.09.2014 г.
Принята в печать 07.10.2014 г.*

Сведения об авторах:

Кугач В.В. – к.ф.н., декан фармацевтического факультета, доцент кафедры организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Тарасова Е.Н. – старший преподаватель 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. E-mail: tarasovaelena82@mail.ru – Тарасова Елена Николаевна.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ НА ФУНКЦИЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

КРАВЧЕНКО В.Н.*, ГЕОРГИЯНЦ В.А.*, ВЛАДИМИРОВА И.Н.***, ЩЕРБАК Е.А.*,
ОРЛОВА В.А.*, КОНОНЕНКО А.Г.*

*Национальный фармацевтический университет, Украина

**Институт повышения квалификации специалистов фармации, Украина

Резюме.

Проведены скрининговые исследования лекарственных растений: слоевищ цетрарии исландской (*Cetraria islandica*), слоевищ фукуса пузырчатого (*Fucus vesiculosus*), травы зюзника европейского (*Lycopus europaeus*), травы дрока красильного (*Genista tinctoria*), листков ряски малой (*Lemna minor*) в виде 30% настоек с целью определения тиреотропных свойств. Экспериментальные исследования были проведены стандартным методом «зобной реакции» у интактных крыс. Продолжительность эксперимента составляла 10 суток. Установлено влияние всех изучаемых объектов на синтетическую функцию щитовидной железы (образование тиреоидных гормонов – тироксина и трийодтиронина) разной степени и разной направленности: как тиреостатическое, так и тиреоидстимулирующее. Так, 30% настойка слоевищ цетрарии исландской, 30% настойка листьев ряски малой и 30% настойка травы зюзника европейского обладают тиреостатической активностью, а 30% настойка слоевищ фукуса и 30% настойка травы дрока красильного выявили тиреоидстимулирующее действие.

В целом, проведенные нами экспериментальные исследования лекарственных растений дают возможность утверждать о перспективности и целесообразности дальнейших исследований с целью разработки лекарственных средств с тиреотропными свойствами. Исследования продолжаются.

Ключевые слова: щитовидная железа, тиреоидные гормоны, 30% настойки, тиреотропные свойства.

Abstract.

To determine thyrotropic properties of 30% tinctures of thallus of Iceland moss (*Cetraria islandica*) and bady wrack (*Fucus vesiculosus*), grass of European bugleweed (*Lycopus europaeus*) and dyer's greenweed (*Genista tinctoria*), leaves of little duckweed (*Lemna minor*) screening studies have been conducted. Experimental studies have been carried out by the standard method «goiter reaction» in intact rats. The duration of the experiment made up 10 days. The effect of all the investigated objects on the synthetic function of the thyroid gland (formation of thyroid hormones – thyroxin and triiodothyronine) both thyreostatic and thyroid-stimulating of different degree and type of action has been established. Thus 30% tinctures of Iceland moss thallus, little duckweed leaves and European bugleweed grass have thyreostatic properties and 30% tinctures of bady wrack thallus and dyer's greenweed grass possess thyroid-stimulating action.

In general, the experimental studies of medicinal plants carried out by us suggest that further researches are promising and expedient to develop drugs with thyroid-stimulating properties. The investigations are being continued.

Key words: thyroid gland, thyroid hormones, 30% tinctures, thyrotropic properties.

Повышенный интерес к проблеме тиреоидной патологии за последние года вызвано ее распространением среди населения, которое постоянно увеличивается, а также высокой частотой временной и постоянной нетрудоспособности, что определяет социальную

значимость заболеваний. Так, в структуре эндокринных заболеваний основное место принадлежит именно патологии щитовидной железы (47,3%) [1].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально признала, что около

600 млн. человек в мире страдают от йододефицита в организме, в том числе 11% жителей Европы страдают от выраженных клинических последствий – увеличения щитовидной железы [2].

В настоящее время большая часть населения Украины испытывает йододефицит из-за недостаточного содержания йода в почве, воде, продуктах питания. Это эндемические по йоду регионы, где проживает 4/5 населения страны [3].

Болезни щитовидной железы – наиболее распространенные недуги, связанные с дисфункциями эндокринной системы. Проявления этих заболеваний в первую очередь зависят от уровня гормонов, вырабатываемых щитовидной железой. Спектр ее патологии самый разнообразный. Это заболевания аутоиммунного генеза, узловые формы, злокачественные опухоли, йододефицитные состояния [4].

Рост частоты тиреоидной патологии обусловлен влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды, ухудшением общей экологической обстановки, способствующих снижению иммунологической защиты организма, а также неполноценные продукты питания и стрессовые факторы [1, 4, 5].

Для лечения заболеваний щитовидной железы используют лекарственные препараты, которые можно условно разделить на 3 группы: тиреоидные гормоны, анти tiroидные препараты и препараты йода [6]. Однако фармакокоррекция с помощью химиопрепаратов не всегда отличается достаточной клинической эффективностью, удобством применения, а при длительном применении может вызывать побочные эффекты.

Сегодня существенную долю как европейского, так и мирового фармацевтического рынка занимают препараты растительного происхождения: по разным оценкам, эта доля составляет 30-50% [7]. Данные средства являются важным сегментом рынка и в Украине. В структуре лекарственных препаратов, применяемых для профилактики и лечения различных патологических состояний щитовидной железы, определенное место занимают и лекарственные средства растительного происхождения, доказавшие свою эффективность на протяжении веков [8-11]. Фитотерапия применяется в комплексе с фармакотерапев-

тическим лечением или самостоятельно при легких формах заболевания, в период между курсами медикаментозного лечения, а также для профилактики.

В народной медицине часто используются различные лекарственные растения, такие как водоросли бурые, красные, ламинария сахаристая, аконит байкальский, дрок красильный, ковыль перистый, медуница лекарственная, мох исландский, фейхоа, фукус бородавчатый, лапчатка белая и др. как для профилактики, так и лечения заболеваний ЩЖ [11-15].

Представляют интерес также результаты применения биологически активных добавок (БАДов) растительного происхождения при тиреопатологиях. Однако, применение растительных средств, содержащих смеси трав, не всегда даёт ожидаемый клинический эффект, что может быть связано с антагонизмом составляющих веществ, их низкой концентрацией или другими причинами [16].

Фармацевтический рынок тиреотропных препаратов в Украине характеризуется однообразием лекарственных форм, преобладанием импортных производителей, и отсутствием препаратов растительного происхождения [7].

В связи с этим оправдан значительный интерес ученых к поиску новых безопасных и эффективных средств, способных предупредить и корригировать нарушения функции ЩЖ. Наиболее перспективным источником биологически активных веществ тиреотропного действия являются лекарственные растения. Поэтому целью нашего исследования стало изучение влияния на функцию щитовидной железы некоторых лекарственных растений, в состав которых входят йод и другие минеральные вещества, жирные кислоты, альдегиды, кетоны, флавоноиды и другие биологически активные вещества [17].

Методы

Выбор объектов и методов исследования осуществляли с учетом требований Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ под общей редакцией О.В. Стефанова, предъявляемых к доклиническому этапу

изучения медико-биологических свойств разрабатываемых лекарственных средств [18].

Объектами исследования были 30% настойки слоевищ фукуса пузырчатого (*Fucus vesiculosus*), слоевищ цетрарии исландской (*Cetraria islandica*), травы зюзника европейского (*Lycopus europaeus*), травы дрока красильного (*Genista tinctoria*), листов ряски малой (*Lemna minor*), полученные на кафедре качества, стандартизации и сертификации лекарств НФаУ, у которых изучен химический состав и определено наличие неорганического йода. Экстракты стандартизированы в соответствии с требованиями Фармакопеи Украины [17].

Экспериментальное исследование по изучению влияния 30% настоек лекарственных растений на функциональную активность ЩЖ (первичный фармакологический скрининг) проводили стандартным методом «зобной реакции» у крыс [18]. В эксперименте использовали крыс массой 70-80 г с соблюдением требований комиссии по биоэтике НФаУ и «Общих этических принципов экспериментов на животных» (Киев, 2001), которые согласовываются с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 1986). Продолжительность эксперимента составляла 10 суток, в течение которых ежедневно перорально с помощью зонда животным вводили исследуемые объекты в дозах 0,5, 1,0, 1,5, 2,0 и 2,5 мл с целью выявления активности и установки предварительной эффективной дозы. Животным контрольной группы вместо 30% настоек лекарственных растений вводили воду в количестве 0,5, 1,0, 1,5, 2,0 и 2,5 мл. По истечении 10 дней животных путем мгновенной декапитации выводили из эксперимента, собирали кровь и в плазме крови определяли уровень тиреоидных гормонов – трийодтиронина (T_3) и тетрайодтиронина (T_4).

Определение T_3 и T_4 в плазме крови крыс проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем (ООО НВЛ «Гранум», г. Харьков). В предоставленных тест-системах используется принцип конкурентного иммуноферментного анализа. В лунки микропланшета, на поверхности которого адсорбированы специфические анти-

T_3 -антитела (или анти- T_4 -антитела), вносили исследуемые образцы и конъюгат (T_3 или T_4 , меченные пероксидазой). T_3 (или T_4) общий из образца конкурирует с конъюгированным антигеном за связь с антителами на поверхности лунки. После отмывки активность фермента, связанного на поверхности лунки, проявляется и измеряется добавлением хромоген-субстратной смеси, стоп-раствора и фотометрией при 450 нм. Интенсивность цветной реакции обратно пропорциональна количеству T_3 (или T_4) в образце.

Полученные экспериментальные данные обрабатывали методами вариационной статистики с помощью стандартного пакета статистических программ «Statistica 6,0». Для получения статистических выводов применяли параметрические методы (метод Ньюман-Кейлса) [19].

Результаты и обсуждение

Полученные результаты исследований тиреотропных свойств изучаемых нами растений представлены в таблице 1.

Введение 30% настойки цитрарии исландской в исследуемых дозах 1,0 мл и 2,5 мл приводило к повышению уровня гормона T_3 на 10% и 3% соответственно, а в дозах 0,5 мл, 1,5 мл и 2,0 мл – наблюдалось снижение на 5%, 10% и 3% соответственно в сравнении с группой интактных животных (положительная контрольная группа). При определении уровня T_4 наблюдался незначительный тиреостатический эффект. Так, 30% настойка цитрарии в дозах 1,5 мл и 2,0 мл снижала уровень гормона на 7,7%, в дозе 1,0 мл – на 6%, а в дозе 2,5 мл – на 2%. Однако в дозе 0,5 мл было установлено достоверное снижение уровня гормона T_4 на 20%.

При изучении влияния 30% настойки листьев ряски малой на синтезирующие функции щитовидной железы было установлено снижение уровня гормона T_3 на 25% и 34% в дозах 0,5 мл и 1,0 мл соответственно. Введение настойки в дозах 0,5 мл и 1,0 мл также приводило к снижению уровня T_4 в сыворотке крови на 9,4% и 7,5% соответственно, причем максимальное достоверное снижение зафиксировано в дозе 2,5 мл. Полученные результаты свидетельствуют об угнетающем действии на ЩЖ.

Таблица 1 – Уровень тиреоидных гормонов (Т₃, Т₄) в сыворотке крови крыс под действием 30% настоек лекарственных растений (n=6)

Концентрация гормонов, нмоль/л	Контроль	Дозы 30% настоек, мл				
		0,5	1,0	1,5	2,0	2,5
30% настойка слоевищ цетрарии исландской						
Т ₃	3,00±0,10	2,85±0,07	3,3±0,1	2,7±0,17	2,9±0,1	3,1±0,29
Т ₄	56,00±1,37	44,6±2,43*	52,5±1,46	51,7±1,37	51,7±1,88	54,9±1,82
30% настойка листьев ряски малой						
Т ₃	3,20±0,41	2,4±0,17	2,1±0,097*	2,6±0,13	2,8±0,096	3,4±0,31
Т ₄	89,00±4,40	80,6±6,23	82,3±3,57	84,8±3,73	77,6±2,92*	69,2±4,81*
30% настойка слоевищ фукуса						
Т ₃	2,00±0,07	2,68±0,07**	2,75±0,12**	2,41±0,05**	2,98±0,19**	3,3±0,25**
Т ₄	56,17±0,86	60,25±1,94	67,13±0,97**	63,0±1,69	67,75±1,21*	68,25±0,94**
30% настойка травы дрока красильного						
Т ₃	2,70±0,14	2,71±0,1	3,2±0,17	3,65±0,27*	3,73±0,12*	4,6±0,27**
Т ₄	50,17±3,42	51,0±1,7	41,83±0,86	68,75±1,2**	46,63±2,43	46,43±1,77
30% настойка травы зюзника европейского						
Т ₃	2,70±0,14	3,1±0,07*	2,28±0,12	2,33±0,15	2,0±0,11*	2,4±0,24
Т ₄	50,17±3,42	74,75±1,94*	46,55±1,09	72,5±1,09**	40,73±1,9	60,0±1,71*

Примечание: *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001 – разница достоверна в сравнении с контролем.

При изучении влияния на синтетическую функцию щитовидной железы 30% настойки слоевищ фукуса был установлен выраженный тиреоидстимулирующий эффект. Достоверное увеличение концентрации трийодтиронина в сыворотке крови крыс наблюдалось во всех исследуемых дозах по сравнению с положительным контролем. Так, в дозе 0,5 мл уровень гормона Т₃ снижался на 34%, в дозе 1,0 мл – на 37,5%, в дозе 1,5 мл – на 20,5%, в дозе 2,0 мл – на 49%, в дозе 2,5 мл – на 65%. Полученные результаты свидетельствуют о прослеживаемой зависимости «доза-эффект». Изменения уровня гормона Т₄ в сыворотке крови были незначительными в дозах 0,5 мл и 1,5 мл, а в дозах 1,0 мл, 2,0 мл и 2,5 мл наблюдалось достоверное повышение уровня гормона на 19,5%, 20,6% и 21,5% соответственно.

При изучении тиреотропных свойств 30% настойки травы дрока красильного было установлено повышение концентрации трийодтиронина в сыворотке крови на 18,5% в дозе 1,0 мл, а в дозах 1,5 мл, 2,0 мл и 2,5 мл на-

блюдалось достоверное увеличение уровня Т₃ по сравнению с положительным контролем на 35%, 38% и 70% соответственно. Относительно влияния 30% настойки дрока красильного на концентрацию тироксина в сыворотке крови установлено незначительное угнетающее действие на щитовидную железу. В дозе 1,5 мл изменения были статистически достоверными по сравнению с положительным контролем, а в дозах 1,0 мл, 2,0 мл и 2,5 мл изменения были незначительными.

При анализе полученных результатов влияния 30% настойки травы зюзника европейского установлен тиреостатический эффект. В дозах 1,0 мл, 1,5 мл, и 2,5 мл концентрация Т₃ снижалась на 15,5%, 3,7% и 11% соответственно, а в дозе 2,0 мл наблюдалось достоверное снижение по сравнению с положительным контролем на 26%. По уровню гормона Т₄ однозначных результатов не получено, то есть в определенных дозах наблюдается как повышение, так и снижение концентрации гормона. Для выяснения полу-

ченного механизма необходимы дальнейшие исследования.

Заключение

Проведенные скрининговые исследования позволили установить влияние всех изучаемых объектов на синтетическую функцию щитовидной железы разной степени и разной направленности: как тиреостатическое (30% настойка слоевищ цетрарии исландской, 30% настойка листьев ряски малой и 30% настойка травы зюзника европейского зюзника европейского), так и тиреоидстимулирующее (30% настойка слоевищ фукуса и 30% настойка травы дрока красильного).

Полученные разнонаправленные эффекты у одного того же изучаемого растения, например у 30% настойки травы зюзника европейского, возможно объяснить разными механизмами действия, в частности, угнетением процессов конверсии T_4 в T_3 , возможным гипоталамо-гипофизарным влиянием, особенностями химического состава и др. Для установления механизмов тиреотропных свойств исследуемых растений необходимо проведение углубленных исследований, в том числе на экспериментальных моделях гипо- и гипертиреоза.

В целом, проведенные нами экспериментальные исследования лекарственных растений дают возможность утверждать о перспективности и целесообразности дальнейших исследований с целью разработки лекарственных средств с тиреотропными свойствами.

Литература

- Штандель, С. А. Заболевания щитовидной железы и факторы, влияющие на их распространенность в популяции / С. А. Штандель [и др.] // Экологическая генетика. – 2010. – Т. 8, № 1. – С. 42-49.
- Патология щитовидной железы [Электронный ресурс] // Первый эндокринологический сайт Украины. – Киев, 2007. – URL: <http://www.endo.com.ua/thyroid.htm>. – Дата обращения: 15.06.201.
- Гребенкин, Б. Е. Йоддефицитные заболевания беременных в районе зобной эндемии: состояние здоровья новорожденных / Б. Е. Гребенкин // Российский педиатрический журнал. – 2001. – № 1. – С. 21-23.
- Валдина, Е. А. Заболевания щитовидной железы : рук. / Е. А. Валдина. – 3-е изд. – СПб. : Питер. – 2006. – 368 с.
- Владимирова, И. Н. Функциональная недостаточность щитовидной железы: новые подходы к профилактике и лечению / И. Н. Владимирова, В. А. Георгиянц // Фармация Казахстана: интеграция науки, образования и производства : материалы междунар. науч.-практ. конф. – Шымкент, 2009. – С. 290-293.
- Машковский, М. Д. Лекарственные средства : пособие для врачей / М. Д. Машковский. – 15-е изд. перераб., испр. и доп. – М. : Новая Волна, 2005. – С. 547-550.
- Владимирова, И. М. Аналітичний огляд сучасних тиреотропних препаратів / И. М. Владимирова, В. А. Георгиянц // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 4. – С. 90-93.
- Лесюк, М. Траволікування захворювань щитовидної залози / М. Лесюк. – Львів : СП БаК, 1999. – 32 с.
- Махлаюк, В. П. Лекарственные растения в народной медицине / В. П. Махлаюк. – Саратов : Приволж. кн. изд-во, 1991. – 544 с.
- Соколов, С. Я. Фитотерапия и фитофармакология : рук. для врачей / С. Я. Соколов. – М. : МИА, 2000. – 976 с.
- Филатова, С. В. Лечение болезней щитовидной железы традиционными и нетрадиционными способами / С. В. Филатова. – М. : РИПОЛ классик, 2010. – 256 с.
- Рудницкий, Л. В. Заболевания щитовидной железы: лечение и профилактика / Л. В. Рудницкий. – СПб. : Медицина, 2009. – 128 с.
- Корзун, В. Препараты из морских водорослей для лечения и патологии щитовидной железы / В. Корзун, А. Парац, В. Сагло // Ліки України. – 2002. – № 5. – С. 43-45.
- Лобанов, К. А. Фитотерапия гипотиреоза в пожилом возрасте [Электронный ресурс] / К. А. Лобанов, В. Ф. Корсун, Е. В. Корсун. – Москва, 2013. – URL: <http://fito-center.ru/novosti-fitoterapii/9035-fitoterapiya-gipotireoza-v-pozhilom-vozhraze.html>. – Дата обращения: 16.06.2014.
- Корсун, Е. В. О фитотерапии гипотиреоза / Е. В. Корсун, К. А. Лобанов, В. Ф. Корсун // Традиционная медицина России: прошлое, настоящее, будущее : материалы XII конф. – М., 2007. – С. 104-107.
- Киселёва, И. А. Применение растительного препарата «Альба» в лечении больных с патологией щитовидной железы / И. А. Киселёва, Е. В. Тёплая, А. В. Каминский // Врачебное дело. – 2012. – № 7/8. – С. 1-4.

17. Владимірова, І. М. Стандартизація підходів до цілеспрямованого пошуку лікарських засобів рослинного походження для лікування захворювань щитоподібної залози : автореф. дис. ... д-ра фармацевт. наук : 15.00.03 / І. М. Владимірова ; Національний фармацевт. ун-т. – Харків, 2014. – 46 с.
18. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. – Київ : Авіценна, 2001. – 528 с.
19. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М. : Практика, 1999. – 459 с.

Поступила 28.08.2014 г.

Принята в печать 07.10.2014 г.

Сведения об авторах:

Кравченко В.Н. – д.б.н., профессор кафедры физиологии и анатомии человека Национального фармацевтического университета, Украина;

Георгиянц В.А. – д.ф.н., профессор, заведующая кафедрой фармацевтической химии Национального фармацевтического университета, Украина;

Владимірова І.Н. – к.ф.н., доцент кафедры качества, стандартизации и сертификации лекарств Института повышения квалификации специалистов фармации, Украина;

Щербак Е.А. – к.ф.н., доцент кафедры физиологии и анатомии человека Национального фармацевтического университета, Украина;

Орлова В.А. – соискатель кафедры физиологии и анатомии человека Национального фармацевтического университета, Украина;

Кононенко А.Г. – к.ф.н., ассистент кафедры физиологии и анатомии человека Национального фармацевтического университета, Украина.

Адрес для корреспонденции: Украина, 61002, г. Харьков, ул. Мельникова, 12, Национальный фармацевтический университет, кафедра физиологии и анатомии человека. Тел.: (057) 706-30-73, (067) 788-53-19, e-mail: scherbak_al@bk.ru – Щербак Елена Анатольевна.

© ХИШОВА О.М., 2014

ПРЕССОВАНИЕ И ПРОЧНОСТЬ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ ТОНКО ИЗМЕЛЬЧЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ СУБСТАНЦИЙ

ХИШОВА О.М.

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

Резюме.

Одна из важных задач, которую необходимо решить при разработке технологии таблетирования тонко измельченных растительных субстанций, - исследовать прочность таблеток из этих материалов в зависимости от давления прессования. Решение этой задачи позволит обосновать условия прессования растительных материалов, обеспечивающие получение таблеток необходимой прочности и распадаемости.

Целью данной работы явилось изучение зависимости прочности таблеток от давления прессования. Исследования проведены на примере 8 типовых тонко измельченных растительных субстанциях, представленных различными органами растений, включая порошки коры, травы, плодов, цветков, корневищ с корнями и корней.

Влияние связывающих веществ исследовали на примере водного крахмального геля и спиртового раствора поливинилпирролидона, которые используются в фармации для повышения прочности таблетированных форм.

Полученные данные показали, что прочность таблеток, полученных на основе тонко измельченных растительных субстанций без добавления связывающих веществ, прямо пропорциональна логарифму давления прессования в диапазоне 50...200 МПа и характеризуется индивидуальным (для каждого вида ЛРС) углом наклона этой функциональной зависимости. Минимальные давления прессования, обеспечивающие получение таблеток приемлемого диапазона прочности ($>0,8 \text{ MN/m}^2$) большинства изученных растительных субстанций, составляют 100...200 МПа.

Прочность таблеток, полученных с использованием крахмального геля, выходит на плато в области давлений 100-150 МПа, не подчиняясь логнормальному закону, как в условиях прямого прессования.

Эффекты спиртового раствора поливинилпирролидона на прочность таблеток тонко измельченных растительных субстанций проявляются сильнее, чем крахмального геля. Спиртовой раствор ПВП – эффективный связывающий компонент для большинства растительных материалов. Он обеспечивает возможность получения таблеток из растительных порошковых субстанций, которые не удастся таблетировать с приемлемой прочностью ни прямым прессованием, ни с использованием крахмального геля.

Ключевые слова: таблетирование, прочность, тонко измельченные растительные порошки, таблетки.

Abstract.

One of the important tasks that must be solved while developing the technology of tableting finely powdered herbal substances is to investigate the firmness of the tablets made of these materials depending on the compaction pressure. The solution of this problem will allow to substantiate the conditions of the herbal materials pressing that provide for the manufacturing of pills of the required firmness and decomposition. The aim of this work was to study the dependence of the tablets firmness on the compaction pressure. The researches were conducted on the pattern of 8 standard finely powdered herbal substances, represented by different organs of plants, including powders of bark, grass, fruits, flowers, rhizomes and roots. The influence of bonding agents was investigated on the example of water starch gel and alcohol solution of polyvinylpyrrolidone that are used in pharmacy to increase the firmness of tablets. The obtained data have shown that the firmness of the tablets received on the basis of finely powdered herbal substances without the addition of bonding agents, is directly proportional to the logarithm of compaction pressure in the range from 50 to 200 MPa and is characterized by an individual (for each type of herbal material) angle of this functional dependence. Minimum compaction pressures, producing tablets of acceptable firmness range ($>0,8 \text{ MN/m}^2$) of the majority of the studied herbal substances are 100...200 MPa. The firmness of

tablets prepared with the use of starch gel, is on a plateau with the pressure range of 100-150 MPa, not complying with the logarithmic-normal law as under the conditions of direct pressing. The effects of polyvinylpyrrolidone (PVP) alcohol solution on the firmness of tablets of finely powdered herbal substances appear to be stronger than those of starch gel. Alcoholic solution of PVP is an effective bonding component for most plant materials. It provides the possibility to make tablets of herbal powder substances that cannot be tableted with acceptable firmness neither by direct pressing or by using starch gel.

Key words: tableting, firmness, finely powdered herbal substances, tablets.

Задача, которую необходимо решить при разработке технологии таблетирования тонко измельченных растительных субстанций (ТИРС), - исследовать прочность таблеток из этих материалов в зависимости от давления прессования. Решение этой задачи позволит обосновать условия прессования растительных материалов, обеспечивающие получение таблеток необходимой прочности и распадаемости.

В.А. Белоусовым [1] проведен систематический анализ прочности выпускаемых фармацевтической промышленностью таблеток плоской цилиндрической формы на основе оценки предела их прочности при разрушении сжатием в диаметральном направлении (на ребро). Предел прочности определялся по формуле:

$$G = P/dh,$$

где P – разрушающее усилие, Н;

d, h – диаметр и высота таблетки, м.

Установлено, что предел прочности широкого ассортимента таблеток, найденный указанным способом, укладывается в интервал 0,6...1,0 МН/м². Значение предела прочности порядка 0,8 МН/м² оценивается как приемлемое для таблеток в качестве лекарственных форм. При этом условия таблетки сохраняют стабильный вес при хранении, фасовке, транспортировке и обладают надлежащей распадаемостью [2].

Методы

Зависимость прочности таблеток от давления прессования исследована на примере 8 типовых ТИРС, представленных различными органами растений, включая порошки коры (дуб, ива), травы (пустырник), плодов (боярышник), цветков (ромашка), корневищ с корнями (синюха, валериана) и корней (алтей). Степень измельчения - 0,1...0,25 мм.

Для создания необходимого давления прессования применяли гидравлический

пресс. Растительные порошки прессовали при давлении 50, 100, 150, 200, 250 МПа, используя прессинструмент от РТМ (Ø 11 мм). Определенные разрушающей силы (P_p) проводили на измерителе прочности таблеточных форм ТВН 100 (ERWEKA) при сжатии таблетки в диаметральном направлении [3].

Влияние связывающих веществ исследовали на примере водного крахмального геля и спиртового раствора поливинилпирролидона (ПВП), которые используются в фармации для повышения прочности таблетированных форм.

Эффект связывающих веществ оценивали по изменению относительной прочности таблеток: $dG = G_2/G_1$, где G_1 – предел прочности таблеток, полученных без связывающего вещества, G_2 – то же при прессовании с тем же давлением, но с добавлением связывающего вещества [4].

Результаты и обсуждение

Результаты исследования прочности таблеток, полученных прямым прессованием из ТИРС, в зависимости от давления прессования представлены на рисунке 1.

Как свидетельствуют экспериментальные данные, при минимальном давлении прессования (50 МПа) таблетки, полученные на основе ТИРС большинства изученных видов (за исключением порошков коры ивы), по критерию предела прочности не достигают среднеоптимального диапазона (0,8 МН/м²).

С повышением давления прессования прочность таблеток растет примерно прямо пропорционально логарифму создаваемого давления (рис. 1б), но в ряде случаев (трава пустырника, цветки ромашки, плоды боярышника) не достигает регламентируемого предела даже при максимальном примененном давлении (200 МПа).

Различная крутизна прироста прочности растительных таблеток при увеличении давле-

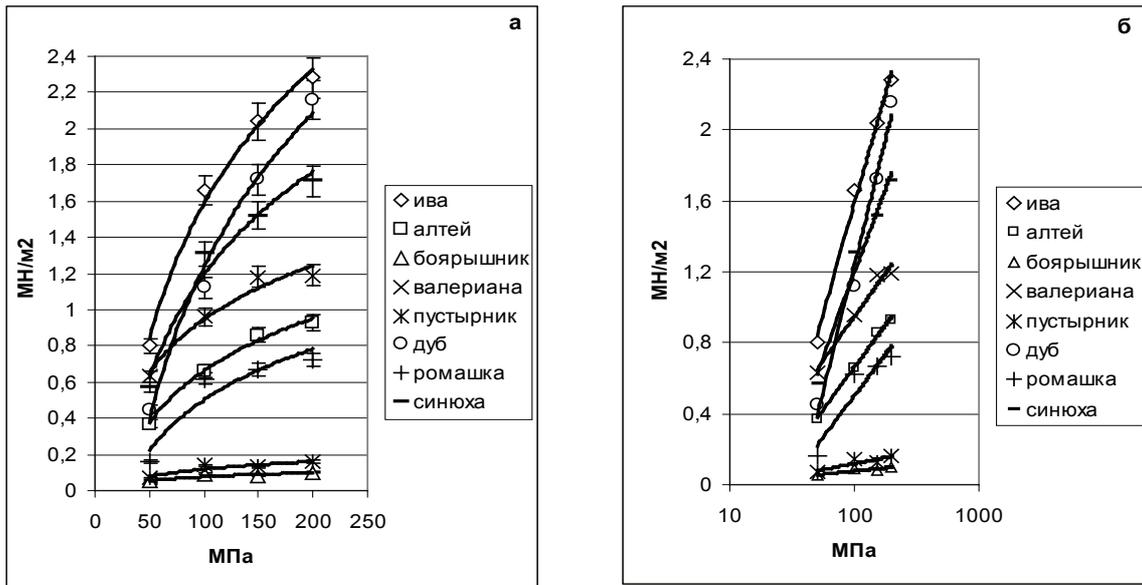


Рисунок 1 - Зависимость предела прочности таблеток, полученных из тонко измельченных растительных субстанций без добавления связывающих веществ, от давления прессования. На левом рисунке ось абсцисс представлена в линейном масштабе, на правом – в логарифмическом. Показаны средние значения показателей, их 10% интервалы рассеяния и логарифмические линии тренда.

ния прессования, которая наглядно видна на рисунке 1б, свидетельствует о важной роли индивидуальной морфологической структуры и химического состава растительных субстанций в детерминации степени когезии порошковых частиц при росте давления.

Так, в одних случаях с повышением давления прессования прочность таблеток из растительных субстанций можно повысить до 3-5 раз и достигнуть необходимой, в других этого нельзя вообще получить при технологически приемлемых давлениях прямого прессования.

Поскольку возможности прямого прессования ТИРС достаточно ограничены, было исследовано влияние связывающих веществ на прочность их таблеток.

В качестве связывающих веществ использовали 6% крахмальный гель и спиртовой раствор ПВП. Эффекты крахмального геля как связующего материала проиллюстрированы на рисунке 2.

Как свидетельствуют полученные данные, применение крахмального геля в одних случаях (кора ивы и дуба, корни алтея, корневища с корнями валерианы и синюхи) обеспечивает достижение приемлемого уровня прочности растительных таблеток (0,8 МН/м²) уже при давлениях прессования 50-100 МПа, тогда как в других (плоды боярышника, цветки ро-

машки, трава пустырника) прочную таблетку нельзя получить с использованием крахмального геля как связывающего вещества даже при максимальных давлениях, примененных в данном исследовании.

Характерно, что эффект крахмального геля по критерию степени изменения прочности (G_2/G_1) максимален в области минимальных давлений прессования (составляет примерно от 2 до 4) и минимален в области максимальных давлений (рис. 2б). Исключением из этого правила являются порошки корневищ с корнями валерианы и плодов боярышника, для которых G_2/G_1 хотя и растет с увеличением давления прессования до 100 или 200 МПа, но прочность таблеток при этом не достигает номинального значения.

Эффект крахмального геля на вид зависимости параметра прочности от давления прессования проиллюстрирован на рисунке 3. Как видно на этом рисунке, прочность таблеток, полученных с использованием связывающего вещества, достигает максимума в области 100-150 МПа, а затем выходит на плато и даже может снижаться, не подчиняясь логнормальному закону, как это наблюдалось в условиях прямого прессования (рис. 3).

Проведенные исследования показали, что 6% крахмальный гель – эффективное свя-

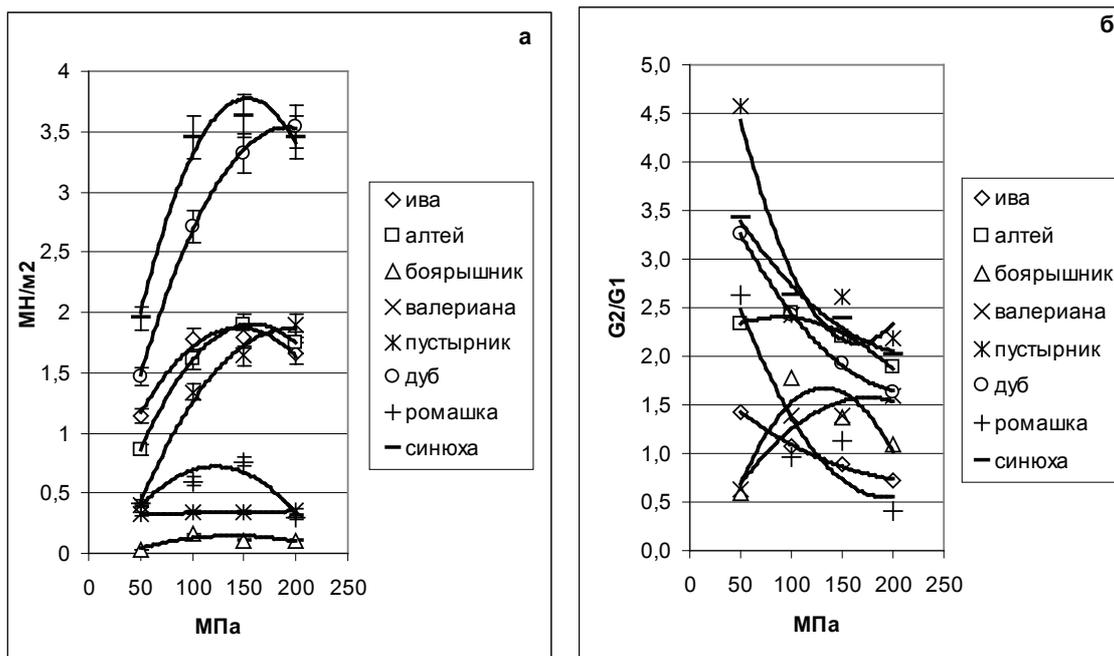


Рисунок 2 - Прочность таблеток, полученных из тонко измельченных растительных субстанций при разных давлениях прессования с использованием 6% крахмального геля (а) и степень изменения прочности (G_2/G_1) под влиянием связывающего вещества в зависимости от давления (б). Показаны средние значения показателей, 10% интервалы рассеяния и полиномиальные линии тренда.

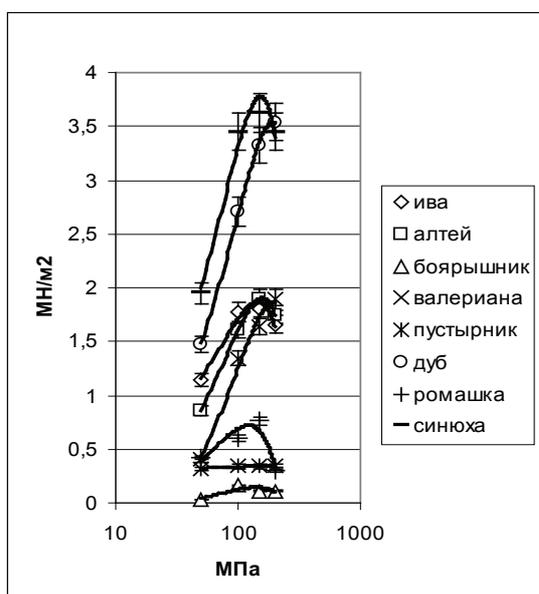


Рисунок 3 - Зависимость прочности таблеток из тонко измельченных растительных субстанций, полученных с использованием 6% крахмального геля, от давления прессования, представленная в логнормальных координатах. Показаны средние значения показателей, 10% интервалы рассеяния и полиномиальные линии тренда.

Видно отклонение линий тренда от прямой логарифмической зависимости в области высоких значений давления прессования.

связывающее вещество для таблетирования целого ряда субстанций ТИРС (коры ивы, дуба, корней алтея, корневищ с корнями валерианы и синюхи), позволяющий получить таблетки регламентированной прочности при относительно небольших давлениях прессования порядка 50...100 МПа.

Вместе с тем этот связывающий компонент неприемлем для других ТИРС, например для плодов боярышника, цветков ромашки, травы пустырника, поскольку даже при максимальных технологически приемлемых давлениях прессования (200 МПа), получить прочные таблетки из этих материалов не представляется возможным.

В связи с ограниченными возможностями крахмального геля как связывающего вещества были исследованы эффекты спиртового раствора ПВП на прочность таблеток ТИРС. Результаты представлены на рисунке 4.

Как видно на рисунке 4а, спиртовой раствор ПВП – очень эффективный связывающий компонент для большинства ТИРС. Предельные значения прочности таблеток (эффект плато), полученных с использованием спиртового раствора ПВП, в большинстве случаев достигаются уже при минимальных давлениях

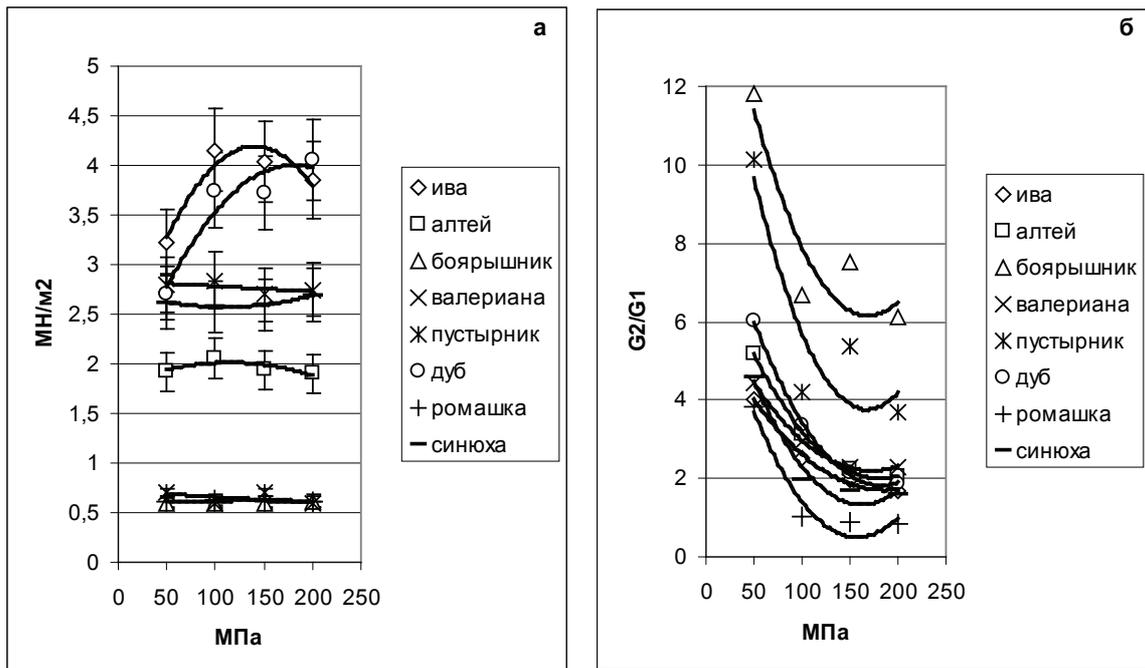


Рисунок 4 - Прочность таблеток, полученных из тонко измельченных растительных субстанций с использованием спиртового раствора ПВП (а), и степень изменения прочности таблеток (G_2/G_1) под влиянием связывающего вещества в зависимости от давления прессования (б). Показаны средние значения, 10% интервалы рассеяния и полиномиальные линии тренда.

прессования и существенно не прирастают при дальнейшем увеличении давления в технологически приемлемом интервале (до 200 МПа).

По степени увеличения прочности в сравнении с прямым прессованием (рис. 4б) спиртовой раствор ПВП значительно превосходит крахмальный гель во всем интервале давлений: отношение G_2/G_1 приближается к 6-12-кратному или, по меньшей мере, к 4-кратному в тех случаях, когда крахмальный гель не проявлял связывающих свойств.

Предел прочности таблеток на основе порошковых субстанций коры ивы, дуба, корня алтея, корневища с корнями валерианы и синюхи, получаемых с использованием спиртового раствора ПВП, попадает в интервал 2...4 МН/м², выходящий за средние оптимальные значения прочности, что может отрицательно сказаться на распадаемости таблеток.

С другой стороны, спиртовой раствор ПВП обеспечивает возможность получения таблеток из таких растительных субстанций, которые не удастся таблетировать с приемлемой прочностью ни прямым прессованием, ни с использованием крахмального геля (плоды боярышника, цветки ромашки, трава пустырника).

Таким образом, применение различных связывающих веществ дает неоднозначные эффекты при таблетировании ТИРС и имеет как позитивные стороны, так и ограничения.

Как правило, связывающие вещества позволяют снизить давление прессования ТИРС до 50 МПа. Дальнейшее увеличение давления либо не дает прироста предела прочности (как в случае спиртового раствора ПВП), либо, как это установлено при использовании крахмального геля, такой прирост оказывается избыточным или, наоборот, недостаточным при таблетировании порошков плодов боярышника, цветков ромашки, травы пустырника.

Исследование зависимости предела прочности таблетированных растительных субстанций от давления прессования позволило установить величины оптимальных давлений и условия прессования для каждого изучаемого вида измельченного лекарственного растительного сырья.

Первое из этих условий заключается в том, что для прямого таблетирования растительного сырья без связывающего вещества необходимо значительно увеличивать давление. Так, при прессовании таблеток из корневищ с корнями валерианы, обладающих хорошей когезией ча-

стиц, требуемое давление составило 85-115 МПа, а корневищ с корнями синюхи – 60-100 МПа. Возможность прямого прессования растительного материала в этих случаях, по-видимому, объясняется тем, что содержимое клеток корневищ с корнями при высушивании образует в различных вместилищах пленку, обладающую высокими когезионными свойствами, и при достаточном сжатии материала силы когезии позволяют соединить отдельные частицы материала в устойчивый комплекс. Ткани корней и корневищ, кроме того, содержат много целлюлозы, обладающей высокой прессуемостью.

В траве, и особенно в цветках, когезионные силы, вероятно, будут значительно меньше; сформировать таблетки из цветков ромашки, плодов боярышника прямым прессованием без наполнителей не удастся. Поэтому для увеличения когезии между отдельными частицами необходимо добавлять связывающие вещества, позволяющие уменьшить давление прессования в 2-2,5 раза. Вид связывающего вещества, как показали эксперименты, влияет на прочность таблеток в широких пределах.

Итоговая оценка приемлемости различных подходов при таблетировании ТИРС суммирована в таблице 1.

Заключение

Прочность таблеток, полученных на основе ТИРС без добавления связывающих

веществ, прямо пропорциональна логарифму давления прессования в диапазоне 50...200 МПа и характеризуется индивидуальным для каждого вида лекарственного растительного сырья (ЛРС) углом наклона этой функциональной зависимости. Минимальные давления прессования, обеспечивающие получение таблеток приемлемого диапазона прочности ($>0,8 \text{ МН/м}^2$) большинства изученных растительных субстанций, составляют 100...200 МПа. Однако в ряде случаев (травя пустырника, цветки ромашки, плоды боярышника) номинальная прочность таблеток не достигается даже при давлении 200 МПа. Различная крутизна прироста прочности растительных таблеток в зависимости от давления прессования и возможность или невозможность достижения ее номинала – свидетельство детерминирующей роли структуры и химического состава растительных субстанций в процессах когезии порошковых частиц.

Эффекты крахмального геля как связывающего вещества при таблетировании растительных субстанций зависят от вида ЛРС и являются полиномиальной функцией давления прессования. Прочность таблеток, полученных с использованием крахмального геля, выходит на плато в области давлений 100-150 МПа, не подчиняясь логнормальному закону, как в условиях прямого прессования.

6% крахмальный гель – эффективный связывающий компонент для таблетирования по-

Таблица 1 - Оптимальные условия таблетирования, обеспечивающие регламентированный предел прочности таблеток на основе тонко измельченных растительных субстанций

ТИРС	Методы и связующие материалы	Давление прессования, МПа
Кора ивы	прямое прессование	80
	6% крахмальный гель	50
Кора дуба	прямое прессование	80...100
	спиртовой раствор ПВП	50
	6% крахмальный гель	50
Трава пустырника	спиртовой раствор ПВП	50
Плоды боярышника	спиртовой раствор ПВП	50...100
Корень алтея	6% крахмальный гель	50
Цветки ромашки	спиртовой раствор ПВП	50...100
Корневища с корнями валерианы	прямое прессование	80...100
	спиртовой раствор ПВП	50
	6 % крахмальный гель	100
Корневища с корнями синюхи	прямое прессование	60...100
	спиртовой раствор ПВП	50
	6% крахмальный гель	50

рошковых субстанций коры ивы, дуба, корней алтея, корневищ с корнями валерианы и синюхи, позволяющий получить из них таблетки регламентированной прочности при давлениях порядка 50...100 МПа. Однако крахмальный гель как связывающий компонент неприемлем для прессования других ТИРС, например, для плодов боярышника, цветков ромашки, травы пустырника даже при максимальных испытанных давлениях (200 МПа).

Эффекты спиртового раствора ПВП на прочность таблеток ТИРС проявляются сильнее, чем крахмального геля. Спиртовой раствор ПВП – эффективный связывающий компонент для большинства этих материалов. Он обеспечивает возможность получения таблеток из растительных порошковых субстанций (плодов боярышника, цветков ромашки, травы пустырника), которые не удается таблетировать с приемлемой прочностью ни прямым прессованием, ни с использованием крахмального геля.

Предельные значения прочности таблеток (эффект плато) на основе большинства испытанных субстанций достигаются с использованием спиртового раствора ПВП при давлениях порядка 50 МПа и существенно не прирастают при увеличении давления до 200 МПа. В ряде случаев (при таблетировании субстанций коры ивы, дуба, корня алтея, корневища с корнями валерианы и синюхи) предел прочности таблеток, получаемых с использованием спиртового раствора ПВП, попадает в

интервал 2...4 МН/м², выходящий за средние оптимальные значения прочности, что может отрицательно сказаться на распадаемости таблеток.

Таким образом, применение разных связывающих веществ дает неоднозначные эффекты при таблетировании различных ТИРС и имеет свои как позитивные стороны, так и ограничения. Исследование зависимости предела прочности таблетированных растительных субстанций от давления прессования позволило установить величины оптимальных давлений и условия прессования для каждого изучаемого вида измельченного лекарственного растительного сырья.

Литература

1. Белоусов, В. А. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков / В. А. Белоусов, М. Б. Вальтер. – М., 1980. – 214 с.
2. Вальтер, М. Б. Постадийный контроль в производстве таблеток / М. Б. Вальтер, О. Л. Тютенков, Н. А. Филиппин. – М., 1982. – 208 с.
3. Государственная фармакопея Республики Беларусь : в 2 т. / М-во здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» ; под общ. ред. А. А. Шерякова. – 2-е изд. – Молодечно : Тип. «Победа», 2012. – Т. 1 : Общие методы контроля лекарственных средств. – С. 433.
4. Хишова, О. М. Таблетирование лекарственного растительного сырья / О. М. Хишова. – Витебск, 2005. – С. 84-89.

Поступила 31.09.2014 г.

Принята в печать 07.10.2014 г.

Сведения об авторах:

Хишова О.М. – д.ф.н., доцент, заведующая кафедрой промышленной технологии 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 промышленной технологии с курсом ФПК и ПК. Тел.моб.: +375 (29) 710-99-30 – Хишова Ольга Михайловна.

© СЕТКИНА С.Б., ХИШОВА О.М., 2014

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ПУТИ МОДИФИКАЦИИ БИОДОСТУПНОСТИ

СЕТКИНА С.Б.*, ХИШОВА О.М.**

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

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

Резюме.

В данном обзоре представлена краткая характеристика основных биофармацевтических факторов, оказывающих влияние на биодоступность лекарственного средства, а также направления их изменения с целью модификации биодоступности. В обзоре приведено описание ряда закономерностей, которые позволяют проводить оценку биофармацевтических параметров, модифицирующих ключевые биофармацевтические свойства готовых лекарственных средств и определяющих абсорбцию действующего вещества из лекарственной формы. Целью обзора являлось определение наиболее значимых биофармацевтических факторов, степень влияния которых на абсорбцию действующего вещества может достигать уровня клинической значимости. На основании оценки направленности модифицирующего действия биофармацевтических факторов определены группы лекарственных средств, для которых изменения биофармацевтических свойств могут приводить к существенным отличиям профиля эффективности и безопасности.

Ключевые слова: биофармацевтические факторы, биодоступность, физико-химические факторы, вспомогательные вещества, процесс производства,

Abstract.

This review submits brief characteristics of the main biopharmaceutical factors affecting drugs bioavailability and the directions of their changing with the purpose of bioavailability modification. The review includes the description of several regularities that help to make the evaluation of biopharmaceutical parameters modifying key biopharmaceutical properties of the ready to use drugs and determining active ingredient absorption from the dosage form. The aim of the review was to define the most important biopharmaceutical factors that could affect active ingredient absorption up to the clinically relevant extent. On the basis of the evaluation of the direction of the biopharmaceutical factors modifying effect the groups of drugs have been identified, in which the changes of biopharmaceutical properties can lead to significant differences in their efficacy and safety profile.

Key words: biopharmaceutical factors, bioavailability, physicochemical factors, excipients, manufacturing process.

Биофармацевтическая оценка может быть определена как исследование влияния физико-химических свойств лекарственного средства (ЛС), его формы выпуска, фармацевтических и технологических характеристик готовой лекарственной формы на степень и скорость всасывания действующего вещества. Как известно, для получения требуемого фармакотерапевтического эффекта действующее вещество должно находиться в месте реализации своего действия требуемое количество времени. Концентрация ЛС в системном кро-

вотоке зависит от ряда факторов, включающих степень абсорбции, особенности распределения между системным кровотоком и другими тканями и жидкостями организма, параметры метаболизма и элиминации [1]. Таким образом, факторы, влияющие на процессы всасывания, определяют количество поступающего в организм лекарственного вещества (в случае его поступления в фармакологически активной форме, не в форме пролекарства) и, соответственно, оказывают непосредственное влияние на биодоступность и оказываемое

фармакотерапевтическое действие [2]. Если рассматривать ситуацию при одинаковом режиме дозирования (доза, частота и время приема), следующие факторы могут быть значимыми с точки зрения их влияния на процесс всасывания [1]:

– факторы, связанные с индивидуальными параметрами организма пациента (возраст, пол, сопутствующие заболевания, особенности функционирования органов и систем, ритмичность физиологических процессов и др.);

– факторы, связанные с биофармацевтическими параметрами готовой лекарственной формы (физико-химические свойства действующего вещества, вид готовой лекарственной формы и ее характеристики, состав и характеристика вспомогательных веществ, технологические параметры производственного процесса);

– внешние факторы, не связанные с пациентом и ЛС, но модифицирующие процесс всасывания (прием пищи, одновременно принимаемые ЛС).

Тщательное изучение характера влияния каждого из перечисленных факторов во многом определяет, насколько предсказуема достигаемая биодоступность в каждой отдельно взятой фармацевтической модели пероральной лекарственной формы. Хотя технологическая разработка должна в конечном итоге оценить и учесть влияние каждого из вышеуказанных факторов, биофармацевтические факторы представляют собой предмет особого интереса, поскольку являются причиной вариабельности терапевтического эффекта ЛС с одинаковым действующим веществом у одного и того же пациента, т.е. при прочих равных условиях *in vivo*.

Ключевыми биофармацевтическими свойствами, определяемыми биофармацевтическими факторами и влияющими на абсорбцию твердых лекарственных форм (таблеток, капсул), являются [1, 3]:

– высвобождение фармакологически активного вещества из лекарственной формы в раствор (растворимость и кинетика растворения);

– стабильность растворенного вещества в физиологических жидкостях;

– транспорт лекарственного вещества через биологические мембраны (проницаемость);

– подверженность пресистемному метаболизму.

Каждый из данных процессов моделируется целым рядом биофармацевтических факторов, требующих отдельного рассмотрения.

Результаты и обсуждение

Высвобождение фармакологически активного вещества из лекарственной формы в раствор (растворимость и кинетика растворения)

В целом лекарственная форма формируется с целью обеспечения и контроля требуемого высвобождения и растворения действующего вещества. Абсорбции подвергается растворенное вещество, в связи с этим процесс растворения (количество и скорость перехода ЛС в раствор), является одним из наиболее значимых факторов в обеспечении требуемой биодоступности фармакологически активного вещества из готовой лекарственной формы [1, 4]. Скорость растворения сферических частиц лекарственного вещества описывается уравнением Ноя-Уитни (уравнение 1), впервые предложенного еще в 1897 году. Уравнение описывает процесс растворения, основанный на диффузии и не связанный с химическими реакциями [1, 4, 5].

$$dC/dt = \frac{DA(C_s - C)}{h} \quad (1)$$

в котором:

dC/dt – скорость диффузии частиц лекарственного вещества;

D – коэффициент диффузии;

A – площадь активной поверхности частиц лекарственного вещества, находящаяся в контакте с внутренней средой желудочно-кишечного тракта;

h – толщина диффузного слоя вокруг частицы лекарственного вещества;

C_s – концентрация насыщения растворимости лекарственного вещества в диффузионном слое;

C – концентрация лекарственного вещества в желудочно-кишечной жидкости.

Хотя уравнение имеет ряд ограничений, оно позволяет показать, как изменения физико-химических и физиологических факторов могут влиять на скорость растворения лекарственного вещества в желудочно-кишечном тракте.

Физико-химические факторы, оказывающие влияние на значение переменных факторов, включают в себя размер частиц, молекулярную и кристаллическую структуру, гидрофильность и степень сольubilизации, размер молекулы действующего вещества. Значимыми физиологическими факторами являются рН, буферная емкость, содержание сурфактанта в желудочном соке и желчи, наличие компонентов пищи и вязкость полостного содержимого, двигательная активность ЖКТ, желудочно-кишечная секреция и количество жидкости в зоне растворения ЛС [1]. Каждый из указанных факторов оказывает различное влияние на параметры скорости растворения ЛС.

Молекулярная структура

Как известно сходные типы межмолекулярных сил могут способствовать установлению взаимодействий между молекулами лекарственного вещества и растворителем (средой желудочно-кишечного тракта). Однако сила притяжения между полярными молекулами значительно более выраженная, чем неполярными. Полярный растворитель будет в большей степени растворять вещество, молекулы которого полярные (принцип «подобное растворяется в подобном»), и наоборот. Следует, однако, относиться к данному обобщению с определенной осторожностью, поскольку силы межмолекулярного взаимодействия, вовлеченные в процесс растворения, находятся под влиянием ряда факторов не столь очевидных с точки зрения общей полярности молекулы (например, образование межмолекулярных водородных связей может быть более значимым в реализации растворимости). Моделирование растворимости путем модификации молекулярной структуры является достаточно распространенным подходом повышения биодоступности [6]. С учетом среды растворения ЛС повышение растворимости может быть достигнуто путем введения в молекулярную структуру полярных заместителей. Необходимо, однако, принимать во внимание, что данные заместители одновременно с повышением в целом растворимости могут повышать и химическую нестабильность молекулы ЛС, являясь субстратом для гидролитического расщепления и иных типов возможных химических реакций.

Растворимость лекарственного вещества в диффузионном слое

Скорость растворения лекарственного вещества согласно уравнению Ноя-Уитни прямо пропорциональна его растворимости в диффузионном слое. Помимо аспектов растворимости в воде, для ЛС, являющихся слабыми электролитами, большое значение в обеспечении надлежащего перехода в раствор имеет рН диффузионного слоя, которое определяется pK_a и растворимостью растворяемого ЛС и pK_a и растворимостью буферов желудочно-кишечного содержимого. Скорость растворения ЛС слабых кислот в желудке (рН=1-3,5) относительно низкая и относительно высокая для слабых оснований [4]. С повышением рН по мере продвижения ЛС по ЖКТ соответственно меняется и растворимость [5]. Зависимость скорости растворения от рН диффузионного слоя также является одним из путей моделирования растворимости готовой лекарственной формы. Поскольку рН диффузионного слоя будет повышаться с изменением химической природы растворяемого лекарственного вещества со слабой кислоты на соль слабой кислоты и сильного основания (например, натриевую или калиевую соль) вплоть до 5-6, данная модификация способствует значительному повышению растворимости ЛС, являющихся слабыми кислотами. Дальнейшая диффузия растворенной формы слабой кислоты в окружающее пространство за рамками диффузионного слоя приводит к его седиментации, однако ввиду крайне большой площади эффективной поверхности происходит быстрое повторное растворение. Так, например, гипогликемическое средство толбутамид натрия в 5000 раз быстрее растворяется в форме натриевой соли, нежели в форме слабой кислоты, что способствует быстрому и непродолжительному гипогликемическому эффекту, в то время как в форме кислоты гипогликемический эффект нарастает медленно и более продолжителен [1].

Комплексообразование

Комплексообразование представляет собой один из факторов как снижения биодоступности, так и ее повышения. Негативный результат комплексообразования наблюдается при нежелательном образовании плохо растворимых комплексов между лекарственным

веществом и содержимым желудочно-кишечного тракта (муцин, компоненты пищи) или вспомогательными веществами (например, дикальция фосфат и тетрациклин, амфетамин и натрия карбоксиметилцеллюлоза, фенобарбитал и ПЭГ 4000). Интересным является направление использования комплексообразования с группой циклодекстринов для повышения растворимости плохо растворимых ЛС. Циклодекстрин, представляющий собой энзиматически модифицированный крахмал, имеет гидрофильную поверхность снаружи кольца и гидрофобную внутри кольца, при этом внутренний диаметр близок по размеру большинству молекул низкомолекулярных ЛС. Повышение растворимости благодаря использованию циклодекстринов приводит к увеличению биодоступности до 2 раз и используется при производстве ряда ЛС (пироксикам, итраконазол, индометацин, гидрокортизон, диазепам и др.) [1].

Кристаллографические параметры: полиморфизм и сольватация

Способность органических веществ существовать в виде двух и более кристаллических форм называется полиморфизмом. Различные полиморфные формы могут отличаться температурой плавления, гигроскопичностью, физической и химической стабильностью, растворимостью, биодоступностью, технологическими параметрами [7,8]. При этом метастабильные формы, как правило, характеризуются большей скоростью растворения по сравнению со стабильной кристаллической полиморфной формой. Различия между растворимостью полиморфных форм могут оказывать существенное влияние на биодоступность, и, соответственно, терапевтическую эффективность [9]. Например, для хлорамфеникола пальмитата, были продемонстрированы существенные различия в растворимости между метастабильной полиморфной формой В и стабильной полиморфной формой А, что в конечном итоге приводило к значимому снижению биодоступности формы А вплоть до терапевтической неэффективности лекарственной формы на ее основе. Известен также феномен конверсии более растворимой кристаллической формы (формы II) кортизона ацетата в менее растворимую форму (форму V) в ходе производства жидкой суспензионной

формы, сопровождающийся образованием нересуспендируемого осадка в готовой форме [1,5].

Помимо наличия нескольких кристаллических форм, у лекарственного вещества может существовать и аморфная форма, для которой, в силу ее меньшей стабильности по сравнению с кристаллическими формами, может быть характерна большая растворимость и биодоступность [7].

Кристаллографические изменения первичной формы действующего вещества могут происходить на этапах измельчения/микронизации, влажного гранулирования (переходы ангидраты-гидраты, кристаллическая - аморфная формы), распылительной сушки (кристаллическая – аморфная форма). Так, выявленный впоследствии переход кристаллических форм ритонавира в ходе производства (из I во II) явился причиной существенного снижения терапевтической эффективности капсулированной готовой лекарственной формы, обусловленной тем, что форма II ритонавира характеризовалась более чем в два раза меньшей растворимостью и, соответственно, биодоступностью. Это повлекло отзыв с рынка нескольких серий ЛС до выявления причин и обеспечения получения в готовом продукте формы I действующего вещества [10].

Образование сольватов (в случае водного растворителя – гидратов), ассоциации молекул лекарственного вещества и молекул растворителя, может рассматриваться как иная кристаллографическая форма (иногда именуемая как псевдополиморфная форма), также модифицирующая свойство растворения ЛС [5]. В целом, сольватация кристалла снижает растворимость и скорость растворения, влияя, таким образом, на биодоступность в частности плохо растворимых ЛС, которая существенно зависит от скорости растворения. Например, для безводной формы ампициллина характерна значительно более быстрая растворимость и абсорбция по сравнению с тригидратом ампициллина [7].

Изучение кристаллографических свойств лекарственного вещества (в том числе в целевом растворе), а также отличий в характеристиках различных полиморфных форм, является важным условием выбора оптимальной с точки зрения стабильности и растворимости кристаллографической формы для получения

фармацевтической формы с заданными свойствами. Важным аспектом данной проблемы является способность взаимного перехода кристаллических и аморфных форм в процессе производства и хранения под воздействием различных физико-химических факторов, что требует тщательного изучения аспектов кристаллографической нестабильности и принятия мер по обеспечению условий, исключающих нежелательные изменения кристаллической структуры субстанции.

Кристаллографическая оценка может быть проведена при помощи дифракционного рентгенографического анализа, дифференциальной сканирующей калориметрии, ЯМР-спектроскопии, инфракрасной спектроскопии, или оптической микроскопии.

Площадь поверхности и размер частиц

Согласно уравнению растворимости, увеличение общей площади поверхности, контактирующей с жидкой средой желудочно-кишечного тракта, способствует повышению растворимости. Чем меньший размер частиц может быть достигнут, тем больше площадь активной поверхности, больше скорость (и в определенных случаях степень) растворения и выше биодоступность. Данный фактор особенно значимым является для плохо растворимых ЛС [7]. Классическим примером влияния размера частиц на биодоступность является гризеофульвин, для которого продемонстрировано увеличение биодоступности в два раза при снижении размера частиц с 10 мкм (специфическая площадь поверхности = $0,4 \text{ м}^2\text{г}^{-1}$) до 2,7 мкм (специфическая площадь поверхности = $1,5 \text{ м}^2\text{г}^{-1}$). Существенное повышение биодоступности при снижении размера частиц было показано для многих ЛС (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, напроксен, толбутамид, нитрофурантоин, дигоксин, медроксипрогестерон и многие другие). Для многих плохо растворимых ЛС для получения частиц с наименьшим размером используется метод микронизации [1].

Следует, однако, помнить о двух негативных факторах, сопровождающих процесс значительного уменьшения размера частиц. С одной стороны, значительное повышение биодоступности по сравнению с клинически изученным аналогом может изменять профиль безопасности ЛС вплоть до развития серьезных

побочных реакций. Исходя из этого для определенных ЛС (в особенности имеющих узкий терапевтический интервал и выраженную зависимость биодоступности от размера частиц) фармакопейными статьями определяется оптимальный размер частиц, соблюдение которого в ходе производства готовой формы является частью требований к готовой лекарственной форме [7]. С другой стороны ряд плохо растворимых ЛС при достижении определенной степени измельчения начинают проявлять свойства агрегации, что приводит к снижению площади активной поверхности и в конечном итоге биодоступности. Такими свойствами, например, обладают ацетилсалициловая кислота, фенobarбитал и другие [5]. Одним из способов преодоления данного нежелательного аспекта является проведение микронизации (измельчения) в присутствии какого-либо смачивающего или гидрофильного агента (например, полисорбата 80), позволяющих добиться тонкого измельчения и большой активной площади без эффекта агрегации, существенно повысив благодаря этому биодоступность плохо растворимой субстанции [1, 5].

Химическая стабильность

В случае если ЛС проявляет свойства химической нестабильности, подвергаясь кислотному или ферментному гидролизу в просвете желудка, переход его в растворенное состояние в желудке будет означать снижение содержания действующего вещества и снижение биодоступности вплоть до потери эффективности. Для данной группы ЛС используется ряд технологических подходов и химическая модификация, направленные на замедление перехода веществ в растворенное состояние. Кишечное покрытие, капсулирование, микрокапсулирование, замедление высвобождения направлены на предотвращение разрушения действующего вещества в просвете желудка [4].

Вспомогательные вещества

Исторически вспомогательным веществам отводилась роль абсолютно инертных веществ, необходимых для формирования лекарственной формы. Однако стремительное развитие фармацевтической технологии привело к значимому повышению роли вспомогательных веществ в возможности реализации

надлежащего терапевтического эффекта. При этом влияние вспомогательных веществ на терапевтический эффект также может быть как крайне положительным, так и крайне отрицательным и реализуется большей частью на уровне высвобождения, растворения и всасывания действующего вещества. Каждая из групп вспомогательных веществ и ее отдельно взятые представители способны в различной степени моделировать фармакокинетические параметры ЛС.

Наполнители

Являясь наиболее инертными с точки зрения своей функции в готовой лекарственной форме, данная группа веществ может, тем не менее, значимо повлиять на процесс высвобождения и растворения действующего вещества. Каждый из используемых в фармацевтическом производстве наполнителей обладает совокупностью специфических технологических и биофармацевтических характеристик, оказывающих в конечном итоге значимое влияние на параметры готовой лекарственной формы и высвобождение действующего вещества. Например, лактоза (марки Fast-Flo и безводная) характеризуется значительно лучшей распадаемостью и растворимостью по сравнению с микрокристаллической целлюлозой (МКЦ) или дикальция фосфатом [1]. Один и тот же с химической точки зрения наполнитель может обладать совершенно различными технологическими свойствами. Для лактозы характерны существенные отличия между разными видами данного наполнителя, что было подтверждено физико-химическими и функциональными измерениями. Помимо различий размера и формы частиц обычной гидрированной лактозы, лактоза, полученная методом распылительной сушки, значимо отличается по своим кристаллографическим параметрам, представляя собой агрегаты кристаллической α -лактозы моногидрата с порядка 10% аморфных молекул. Данный тип лактозы обладает лучшими свойствами текучести, но худшими компрессионными характеристиками, что требует добавления МКЦ в качестве связывающего вещества. Специфический брендированный тип лактозы Fast-Flo обладает лучшими компрессионными характеристиками, обусловленными сферической формой кристаллов, и растворимостью. Лак-

тоза безводная обладает наихудшими из двух указанных типов лактозы свойствами прессуемости и текучести [1].

В ряде случаев наполнители могут неблагоприятно влиять на профиль высвобождения действующего вещества. Данное влияние может реализовываться на уровне формирования трудно растворимых комплексов, создания неблагоприятной среды для действующего вещества с точки зрения обеспечения стабильности, вступления в реакцию химического взаимодействия, а также формирования готовой формы с ненадлежащими свойствами (замедление разрушения, высвобождения действующего вещества). Одним из классических примеров является случай замены наполнителя в таблетированной форме фенитоина натрия с кальция сульфата дигидрата на лактозу. В первом случае фенитоин образовывал плохо растворимые комплексы с кальцием, что приводило к снижению всасывания и биодоступности. После изменения вспомогательного вещества на лактозу, всасывание фенитоина резко повысилось и у пациентов с эпилепсией, ранее стабилизированных на прежней технологической форме, на той же дозе фенитоина развились признаки фенитоиновой токсичности [1, 5]. Снижение антибактериальной активности наблюдалось при добавлении магния стеарата в таблетки цетилпиридиния хлорида ввиду абсорбции катионов действующего вещества анионами стеарата [11].

Применительно к ЛС со свойствами физико-химической нестабильности, ненадлежащие характеристики наполнителя (повышенное содержание воды, катионы щелочно-земельных металлов) могут создавать благоприятные условия для их разрушения (гидролиза, окисления). Это может проявляться тенденцией стремительного роста примесей-продуктов деградации действующего вещества, что не только изменяет содержание действующего вещества в готовой лекарственной форме, но и может изменять профиль переносимости ЛС.

Антифрикционные вещества

Влияние антифрикционных веществ, как в большинстве случаев веществ с выраженными гидрофобными свойствами, на высвобождение и всасывание действующих веществ может быть связано с замедлением проникно-

вения жидкой среды желудочного содержимого в таблетку или капсулу, что может приводить к снижению скорости растворения. Данный нежелательный аспект может быть нивелирован добавлением смачивающих агентов (например, более гидрофильных сурфактантов или гидрофильных вспомогательных веществ) [5].

Одновременно с этим некоторые из антифрикционных веществ могут являться неиндифферентными с химической точки зрения и проявлять свойства катализаторов процессов гидролиза и окисления действующих веществ со свойствами физико-химической нестабильности. Подобного рода несовместимость описана, например, для одних из самых распространенных антифрикционных веществ, стеарата магния и кальция за счет наличия в их молекуле ионов щелочно-земельных металлов [12].

Дезинтегранты

Парадокс процесса таблетирования заключается в том, что необходимо достигнуть максимальной компактности и механической прочности готовой лекарственной формы, обладающей при этом требуемым профилем высвобождения ЛС. Роль дезинтегрантов в обеспечении должного высвобождения и растворения действующего вещества крайне важна. Их функция заключается в разрушении твердой дозированной формы до уровня первоначальных частиц порошка, повысив тем самым до максимума активную площадь поверхности. Скорость разрушения таблетированной формы зависит от целого ряда факторов, помимо наличия дезинтегрантов, включая параметры производственного процесса (давления прессования, аспекты гранулирования и другие), количество и характеристики вспомогательных веществ. Однако при прочих равных условиях количество и функциональные характеристики дезинтегрантов могут существенно повлиять на скорость разрушения таблетки и высвобождения действующего вещества, что в конечном итоге может повлиять на биодоступность. Например, двукратная разница в содержании дезинтегранта в двух различных таблетированных формах толбутамида сопровождалась существенными различиями в биодоступности и оказываемом гипогликемическом эффекте при одинаковом

времени разрушения *in vitro* [5]. Наличие в составе таблеток супердезинтегрантов (например, натрия крахмала гликолят) приводит к существенному снижению времени их распада и значимому изменению во времени высвобождения действующего вещества. Свойствами супердезинтегрантов обладают зачастую высокозамещенные и поперечношитые полимерные соединения, при этом имеется определенная корреляция между дезинтегрирующей способностью, степенью замещения и числом поперечных связей полимера [4, 5].

Связывающие вещества

Большинство связывающих веществ, используемых при влажном гранулировании, являются полимерами по своей природе [4]. Физико-химические параметры и количество связывающих веществ оказывают непосредственное влияние на размер гранул и параметры готовой лекарственной формы (механическая прочность, распадаемость), что в свою очередь оказывает непосредственное влияние на высвобождение ЛС и его биодоступность. Ранжирование связывающих веществ по их влиянию на прочность гранул показало, что наибольшая прочность при наименьшем вводимом количестве достигается при использовании в качестве связывающих веществ желатина. Промежуточное положение по влиянию на данный параметр занимает поливинилпирролидон (ПВП) и наихудшими связывающими свойствами (достигается наименьшая механическая прочность гранул при наибольшем вносимом количестве) обладает полиэтиленгликоль 4000 (ПЭГ 4000) [1].

Связывающие вещества способны улучшать свойства пластической деформации гранул. Гидроксиметилпропилцеллюлоза, использование которой в качестве связывающего вещества существенно возросло в последние годы, характеризуется выраженным благоприятным влиянием на способность пластической деформации гранул, что способствует существенному снижению проявления эффекта разрушения по диагональным плоскостям в таблетированной форме по сравнению с МКЦ, ПВП и крахмалом. Добавление натрия лаурилсульфата к ПВП способствует улучшению пластичности гранул.

Исследования показывают, что не только физико-химические параметры и количе-

ство связывающих веществ, но и способ их введения в гранулируемую массу существенно влияют на параметры таблетированной формы. Например, изучение влияния роторного гранулирования на результаты использования в качестве связывающих веществ гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), желатина и ПВП показало, что применение ГПМЦ способствовало формированию более длительного профиля высвобождения действующего вещества, меньшим размерам частиц и лучшей однородности массы.

Процесс производства

Процесс производства представляет собой сложный многофакторный процесс, в ходе которого таблетированная масса подвергается множественному воздействию, направленному в конечном итоге на формирование из порошковой массы таблеток с заданными механическими и физическими свойствами. Характер модифицирующего воздействия переменных факторов производственного процесса на конечные свойства готовой лекарственной формы находится в тесной взаимосвязи с иными параметрами такой сложной физико-химической системы, как таблетка, а именно составными компонентами и их физико-химическими, кристаллографическими и функциональными характеристиками. В рамках данного краткого обзора биофармацевтических факторов, оказывающих значимое влияние на параметры биодоступности, среди множества сложных процессов, лежащих в основе формирования микроструктуры таблетки в ходе производственного процесса, возможным представляется указание основных векторов реализации влияния двух наиболее значимых в рамках данного контекста процессов - процесса гранулирования и прессования - на рассматриваемые параметры системы.

Гранулирование

В настоящее время большая часть таблетированных лекарственных форм производится с применением в ходе технологического процесса этапа гранулирования, хотя имеется тенденция к более широкому использованию метода прямого прессования при разработке новых лекарственных форм [4]. Гранулирование направлено на решение как ряда технологических задач (повышение насыпной плот-

ности порошка, улучшение свойств текучести, гомогенности смеси, улучшение прессуемости и другие), так и на модификацию биодоступности ряда веществ, в особенности гидрофобных по своей природе, путем формирования гранул из тонко измельченной субстанции с добавлением гидрофильного наполнителя и гидрофильного связывающего вещества [5]. Использование гранулирования порошковой смеси повышает скорость процесса дезинтеграции таблетки, повышая скорость перехода действующего вещества в раствор и его всасывание. Введение в гранулы дезинтегранта способствует значительному повышению скорости деагрегации гранул и также модифицирует скорость высвобождения и всасывания в сторону ее дальнейшего повышения. Таким образом, можно сказать, что гранулирование оказывает влияние на конечные параметры биодоступности путем модификации скорости разрушения таблетки и скорости растворения за счет влияния на микроструктуру таблетки, а также за счет повышения скорости растворения гидрофобных действующих веществ путем их «внешней» гидрофилизации. Исходя из этого совершенно очевидно, что использование либо не использование производителями готовых таблетированных форм процесса гранулирования, множественные параметры его проведения (прессованное или влажное гранулирование, способ гранулирования и технологические параметры гранулятора, параметры смешивания гранулируемой смеси, состав гранулята и другие), добавляемые в гранулы вспомогательные вещества приводят к формированию существенных различий в конечных свойствах готовой лекарственной формы, непосредственно влияющих на биодоступность [1, 5].

Прессование

Параметры процесса прессования (давление прессования и скорость прессования) оказывают непосредственное воздействие на ряд характеристик готовой таблетированной формы: плотность, распадаемость, твердость, пористость, растворимость, площадь специфической поверхности. Безусловно, такие параметры, как твердость, хрупкость, распадаемость и растворимость определяются, прежде всего, составом и свойствами входящих в состав таблетированной массы компонентов, од-

нако параметры прессования также способны оказывать определенное воздействие на данные важные с точки зрения биодоступности параметры [4].

Наиболее важным в рамках рассматриваемой темы представляется влияние параметров прессования на прочность таблетки и, соответственно, ее распадаемость и растворение, поскольку данные параметры, с одной стороны, находятся в непосредственной взаимосвязи со скоростью высвобождения действующего вещества и его биодоступностью, а с другой стороны, являются интегральными характеристиками совокупности ряда других параметров. В целом увеличение давления прессования приводит к увеличению прочности и времени распада таблетки. В упрощенном виде зависимость прочности от давления прессования в интервале низких значений давления прессования будет носить линейный характер (чем выше давление, тем больше прочность таблетки). Однако от определенного значения давления уже не будет наблюдаться прямо пропорционального возрастания прочности, кривая зависимости принимает форму плато для хорошо таблетлируемых материалов или демонстрирует резкое снижение (сигмоидальная форма) для таблетлируемых материалов, подвергающихся процессам расслоения или разрушения по диагональным плоскостям при приложении давления прессования превышающего определенное критическое значение [5]. Эти формы зависимости объясняются физико-механической теорией прессования, сложными процессами изменения частиц под воздействием прилагаемой силы (фрагментация, пластичная или эластичная деформация, деформация во времени) и для каждого из прессуемых материалов определяются совокупностью индивидуальных параметров каждого прессуемого компонента в отдельности и смеси (в том числе гранулята) в целом, такими как пористость, плотность, форма, размер и прочность кристаллов (частиц) и другими. Не следует забывать и о посткомпрессионных изменениях таблетки, также видоизменяющих параметры прочности в сторону ее увеличения либо уменьшения, при этом каждая из таблетлируемых смесей характеризуется своим типом посткомпрессионных изменений, определяемых свойствами таблетлируемой массы и использованным режимом прессования [1,

5]. Зависимость между временем распада и давлением прессования зачастую в интервале низких значений давления прессования носит экспоненциальный характер, однако для составов, содержащих дезинтегранты, данная зависимость может иметь гораздо более пологий характер. При этом для разных дезинтегрантов и их количества характер данной зависимости в каждом случае будет различным.

Влияние параметров прессования на конечные свойства и формируемую микроструктуру таблетки носит достаточно сложный характер и в каждом случае данная зависимость характеризуется уникальными числовыми и функциональными характеристиками, поскольку определяется всем многообразием физических и механических свойств таблетлируемой смеси. В конечном итоге точный тип зависимости может быть определен для отдельно взятой таблетлируемой смеси (включая гранулят) только экспериментальным путем при моделировании различных режимов прессования на определенном типе оборудования (давления прессования, времени прессования и др.).

Группы веществ с критическим типом влияния параметров растворения на биодоступность и терапевтический эффект

Рассмотренные выше некоторые биофармацевтические факторы в своей совокупности способны модифицировать параметры разрушения твердой лекарственной формы и перехода действующего вещества в растворенное состояние. Следует отметить, что степень влияния данных факторов имеет различную клиническую значимость для ЛС с разным профилем высвобождения действующего вещества, различными физико-химическими и фармакологическими свойствами. Исходя из указанной выше направленности модифицирующих свойств биофармацевтических факторов, наиболее значимым, вплоть до потери терапевтической эффективности или изменения профиля безопасности, данное влияние может являться для следующих групп лекарственных веществ:

– лекарственные вещества с низкой растворимостью. Варьирование биофармацевтических факторов для ЛС данной группы (использование оптимальной кристаллографической формы, степень измельчения, мо-

дификация рН и толщины диффузного слоя, гидрофилизирующие вспомогательные вещества, параметры гранулирования) существенно влияет на всасывание веществ данной группы и их биодоступность.

– лекарственные вещества, имеющие особенности всасывания (всасывание на определенном участке желудочно-кишечного тракта, «окно всасывания»). Путем обеспечения нахождения и растворения ЛС на определенном участке ЖКТ достигается максимально возможное всасывание и биодоступность, в противном случае всасывание действующего вещества не достигает требуемого уровня.

– соединения, обладающие свойствами физико-химической нестабильности в кислой либо щелочной среде. Использование различных биофармацевтических подходов (использование оптимальной кристаллографической формы, защитные оболочки, капсулирование и микрокапсулирование, модифицированное высвобождение, комбинация вспомогательных веществ, параметры прессования и гранулирования) позволяют обеспечить переход действующего вещества в раствор в той части ЖКТ, где достигается оптимальная стабильность и всасывание действующего вещества.

– лекарственные вещества с узким терапевтическим интервалом, для которых незначительные изменения биодоступности могут привести к существенному изменению терапевтического эффекта.

Критические аспекты биофармацевтических свойств лекарственных веществ, требующих в ряде случаев реализации специфических технологических подходов с учетом биофармацевтических факторов, отражены в биофармацевтической классификации, разделяющей все лекарственные вещества на четыре класса: хорошо растворимые и хорошо всасываемые, плохо растворимые и хорошо всасываемые, плохо всасываемые и хорошо растворимые, плохо растворимые и плохо всасываемые [2]. Совершенно очевидно, что наиболее сложной для фармацевтической и технологической разработки представляется вторая и четвертая группы веществ по данной классификации.

Заключение

Таким образом, многообразие вышеуказанных биофармацевтических факторов

способно значимо модифицировать конечные свойства таблетированной микросистемы, что в конечном итоге может приводить к существенным различиям в биодоступности и реализуемом терапевтическим эффекте. Полная оценка всех биофармацевтических факторов на этапе фармацевтической разработки, определение оптимального состава и параметров производственного процесса требуют глубоких знаний не только в разрезе целого ряда фармацевтических и химических наук, но и затрагивает ряд иных сфер научных знаний, включая фармакологию, физиологию (в том числе патологическую физиологию для моделирования процесса при условии изменения нормальных физиологических параметров), ряд направлений физических наук, математическое моделирование. Пренебрежение биофармацевтическими факторами может привести к созданию лекарственной формы со свойствами, не обеспечивающими оптимальное всасывание и биодоступность ЛС, что в конечном итоге может оказать значимое влияние на фармакотерапевтический эффект вплоть до его утраты и развития у пациента жизнеугрожающего состояния. Изучение и адекватное применение данных знаний способствует оптимизации фармацевтических и фармакокинетических свойств готовой твердой лекарственной формы и должно рассматриваться как неотъемлемая часть фармацевтической разработки создаваемых ЛС.

Литература

1. Aulton, E. M. *Aulton's Pharmaceutics: the Design and Manufacturing of Medicines* / E. M. Aulton. – Churchill Livingstone Elsevier, 2007. – 717 p.
2. Theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability / G. L. Amidon [et al.] // *Pharmaceutical Research*. – 1995 Mar. – Vol. 12, N 3. – P. 413-420.
3. *Biopharmaceutical Application in Drug Development* / ed. R. Krishna, Yu. Lawrence. – Springer, 2008. – 396 p.
4. *Modern Pharmaceutics* / ed. Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes. – New York: Marcel Dekker, 2002. – 825 p.
5. Aulton, M. E. *Pharmaceutics: the science of dosage form design* / M. E. Aulton. – Churchill Livingstone Elsevier, 2003. – 682 p.
6. *Drug bioavailability: estimation of solubility,*

- permeation, absorption and bioavailability / ed. H. Waterbeemd, B. Testa. – Wiley-VCH, 2003. – 649 p.
7. Physicochemical Principles of Pharmacy / ed. A. T. Florence, D. Attwood. – Pharmaceutical Press, 2011. – 492 p.
 8. Characterizing the conversion kinetics of carbamazepine polymorphs to the dihydrate in aqueous suspension using Raman spectroscopy / F. Tiana [et al.] // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2006 Feb. – Vol. 40, N 2. – P. 271-280.
 9. Snider, A. D. Polymorphism in generic drug product development / A. D. Snider, W. Addicks, W. Owens // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2004 Feb. – Vol. 56, N 3. – P. 391-395.
 10. Elucidation of crystal form diversity of the HIV protease inhibitor ritonavir by high-throughput crystallization / S. L. Morissette [et al.] // PNAS. – 2003 Mar. – Vol. 100, N 5. – P. 2180-2184.
 11. Richard, R. M. Excipients interaction with cetylpyridinium chloride activity in tablet based lozenges / R. Richard, J. Z. Xing, K. M. Mackay // Pharm. Res. – 1996 Aug. – Vol. 13, N 8. – P. 1258-1264.
 12. Bharate, S. S. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical ingredients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review / S. S. Bharate, S. B. Bharate, A. N. Bajaj // J. Excipients and Food Chem. – 2010 Nov. – Vol. 1, N 3. – P. 3-26.

Поступила 16.09.2014 г.

Принята в печать 07.10.2014 г.

Сведения об авторах:

Сеткина С.Б. – заместитель заведующего Республиканской клинико-фармакологической лабораторией РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»;

Шишова О.М. – д.ф.н., доцент, заведующая кафедрой промышленной технологии 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 промышленной технологии с курсом ФПК и ПК. Тел.моб.: +375 (29) 710-99-30 – Шишова Ольга Михайловна.

© АДАМЕНКО Г.В., БУРАК И.И., 2014

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИ АКТИВИРОВАННЫХ РАСТВОРОВ

АДАМЕНКО Г.В., БУРАК И.И.

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

Резюме.

Перспективными для профилактики и лечения инфекционных болезней на сегодняшний день являются электролизные растворы натрия гипохлорита.

Целью работы было разработать технологию получения и провести оценку качества средств, полученных на электрохимической установке, представляющих собой электрохимически активированные растворы натрия гипохлорита.

Результаты исследования показали, что водородный показатель и содержание активного хлора находятся в прямой сильной корреляционной зависимости от силы тока и времени электрохимической обработки.

Путем электрохимической обработки изотонического раствора натрия хлорида на электрохимической установке при силе тока 2,5 А при времени электрохимической обработки 4 мин получается антисептическое средство с рН $8,57 \pm 0,02$, Сах $208,3 \pm 8,5$ мг/дм³.

Изготовленное на электрохимической установке лекарственное антисептическое средство является гигиенически безопасными и соответствуют требованиям СанПиН 21-112-99 и ГФ РБ. По параметрам острой внутрижелудочной токсичности средства относятся к малоопасным соединениям (4 класс опасности, по ГОСТ 12.1.007-76) и практически нетоксичным (V класс токсичности), по параметрам острой внутрибрюшинной токсичности – к практически нетоксичным (V класс токсичности). У средств отсутствуют раздражающие свойства при однократном влиянии на слизистые оболочки глаз, желудка и брюшной полости (класс 0), а также местно-раздражающие свойства при многократном влиянии на кожные покровы, слизистые верхних дыхательных путей, желудка, брюшной полости средства не обладают (класс 0). Средство не способно проникать через неповрежденные кожные покровы и оказывать кожно-резорбтивное действие, не обладает кумулятивными свойствами на уровне проявления смертельных эффектов при внутрижелудочном воздействии средства и не опасно при подостром ингаляционном отравлении. В условиях натурального эксперимента на волонтерах средства не обладают местно-раздражающими и сенсибилизирующими свойствами.

Ключевые слова: электрохимическая установка, электрохимически активированный натрия гипохлорит, антисептическое средство, дезинфицирующее средство.

Abstract.

Nowadays electrolyzed sodium hypochlorite solutions are promising for the prevention and treatment of infectious diseases.

The aim of this work was to develop the production technology and to evaluate the quality of the agents representing electrochemically activated solutions of sodium hypochlorite, which were received with the use of electrochemical plants.

The results of the research have shown that there is a direct correlation dependence of hydrogen quotient and available chlorine content on current intensity and the time of electrochemical treatment. By electrochemical treatment of isotonic sodium chloride solution on the electrochemical plant with the help of the technology developed by us it is possible to obtain an antiseptic solution of sodium hypochlorite with active chlorine content of $208,3 \pm 8,5$ mg/dm³ and a disinfectant with active chlorine content of 1200-1300 mg/dm³.

This antiseptic corresponds to the regulatory chemical-analytical indices of quality, toxicological and hygienic safety, possesses high antimicrobial activity and can be used instead of the traditional means or in addition to them in the treatment and prevention of infectious and inflammatory diseases in humans. It is unable to penetrate through undamaged common integuments and exert the cutaneous resorptive action, has no cumulative properties at the level of lethal effects manifestation on its intragastric action and is not dangerous in case of subacute inhalation poisoning. The disinfectant can be used for treatment of the working surfaces of the equipment, furniture, utensils and work tools.

Key words: electrochemical plant, electrochemically activated sodium hypochlorite, antiseptic, disinfectant.

В настоящее время актуализируется проблема профилактики и лечения инфекционных болезней, обусловленная появлением выраженных побочных явлений антибиотикотерапии и увеличением количества штаммов микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам. В связи с этим ведется интенсивная работа по поиску и созданию новых антимикробных препаратов, антисептических и дезинфицирующих средств, которые должны обладать широким спектром антимикробного действия, малой токсичностью, сочетанным действием, длительными сроками использования рабочего раствора, медленным формированием резистентных штаммов микроорганизмов, экологической безопасностью, стабильностью при хранении и транспортировке, низкой стоимостью рабочих растворов.

Перспективными на сегодняшний день являются электролизные растворы натрия гипохлорита. Натрия гипохлорит является одним из главных естественных факторов защиты организма от инфекционного начала в лейкоците. Он участвует в хлорировании структур микробной мембраны, что приводит к разрушению клеточной стенки, выходу цитоплазматического содержимого и гибели микробной клетки. Натрия гипохлорит служит донатором активного кислорода, ускоряет окисление продуктов тканевого распада, некоторых экзо- и эндогенных токсических веществ.

Электрохимический натрия гипохлорит обладает антимикробной активностью в отношении большинства патогенных грамположительных и грамотрицательных бактерий, хламидий, ряда вирусов, грибов, простейших, в том числе микроорганизмов с хромосомной и R-плазмидной устойчивостью к антибиотикам [1].

Для дезинфекции поверхностей и обрудования широко используется 0,125, 0,25 и 0,5% растворы электролизного натрия гипохлорита, обладающие высокой бактерицидной, в том числе туберкулоцидной, а также вирулицидной и фунгицидной активностью.

0,03–0,06% растворы электрохимического натрия гипохлорита вводят человеку внутривенно при перитоните, абсцессе и гангрене легкого, эмпиеме плевры, туберкулезе легких, пневмонии, остром пиелонефрите, отравлениях грибами, барбитуратами, транквилизато-

рами, суррогатами алкоголя, кетоацидотической коме, диабетической ангиопатии нижних конечностей, гиперлипидемическом синдроме, сепсисе, а также при лечении алкоголизма, токсикомании и наркомании. Применение его позволяет инактивировать в крови токсические вещества и восполнить недостаток гипохлорита натрия, вырабатываемого в организме нейтрофилами [1].

Наружно растворы электрохимического натрия гипохлорита используют в концентрации 0,06–0,09% для лечения гнойных ран, ожогов, трофических язв, пролежней, фурункулов, отитов, тонзиллитов, гайморитов, экзем, для обработки корневых каналов. Он широко применяется в плановой и гнойной хирургии и гинекологии для промываний с целью профилактики и лечения инфекционных гнойно-септических осложнений. Неоспоримым преимуществом электрохимических растворов гипохлорита натрия в концентрации от 0,5 до 2,5 г/дм³ является отсутствие канцерогенного, аллергического и токсического действия на организм при внутривенном, внутримышечном, внутривагинальном, подкожном и пероральном введениях. В медицине для полоскания горла при тонзиллитах, фарингитах и другой патологии ЛОР-органов рекомендован 0,02% раствор электрохимического натрия гипохлорита.

Целью данного исследования была разработка технологии получения и оценка по показателям качества, эффективности и безопасности электрохимически активированного антисептического средства и дезинфицирующего средства, полученных на электрохимической установке.

Методы

Выполнено три серии опытов. В первой серии опытов изучали зависимость физико-химических показателей электрохимически активированных растворов гипохлорита натрия, полученных на электрохимической установке от силы тока электрохимической активации. Во второй серии опытов изучали зависимость физико-химических показателей электрохимически активированных растворов гипохлорита натрия от времени электрохимической активации. В третьей серии опытов для оценки качества и безопасности антисептического сред-

ства, полученного при оптимальных условиях определяли запах, прозрачность, цветность, рН, плотность, содержание активного хлора [2], антимикробную активность в отношении стандартных тест-культур микроорганизмов [3, 4] с нейтрализатором 3% ТВИН-80, микробиологическую чистоту [5], токсиколого-гигиенические показатели [6], а также стабильность при проведении ускоренных испытаний при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $75 \pm 5\%$ [7].

Результаты исследования обрабатывали статистически при помощи пакета Microsoft Office Excel 2010.

Результаты и обсуждение

Результаты первой серии опытов показали, что при электрохимической обработке исходного 0,9% водно-солевого раствора в течение 4 мин при силе тока 1,0 А получался раствор ЭНГ с водородным показателем $8,24 \pm 0,03$ и концентрацией активного хлора $47,4 \pm 2,4$ мг/дм³. При электрохимической обработке исходного 0,9% раствора натрия хлорида в течение 4 мин при силе тока 1,5, 2,0, 2,5, 3,0 были получены растворы ЭНГ с водородным показателем достоверно соответственно выше на 0,13, 0,18, 0,33 и 0,22 и содержанием

активного хлора выше в 2,80, 3,69, 4,39 и 4,20 раз по сравнению с результатами, полученными при силе тока 1,0 А (табл. 1).

Результаты второй серии опытов показали, что при электрохимической обработке исходного 0,9% водно-солевого раствора при силе тока 2,5 А в течение 2 мин получался раствор ЭНГ с водородным показателем $8,27 \pm 0,03$ и концентрацией активного хлора $85,5 \pm 13,4$ мг/дм³. При электрохимической обработке исходного 0,9% раствора натрия хлорида при силе тока 2,5 А в течение 4, 10, 20, 30 и 85 мин были получены растворы ЭНГ с водородным показателем соответственно выше на 0,3, 0,62, 0,85, 1,26 и 1,53 и содержанием активного хлора выше в 2,43, 4,74, 11,63, 16,33 и 30,18 раз по сравнению с результатами, полученными при времени электрохимической обработки 2 мин (табл. 2).

Результаты исследования позволяют заключить, что водородный показатель и содержание активного хлора находятся в прямой сильной корреляционной зависимости от силы тока и времени электрохимической обработки.

Путем электрохимической обработки изотонического раствора натрия хлорида на электрохимической установке при силе тока 2,5 А при времени электрохимической обра-

Таблица 1 - Физико-химические параметры полученного гипохлорита натрия при времени электрохимической обработки 4 мин в зависимости от силы тока

Сила тока, А	Физико-химические параметры	
	рН	$C_{\text{ак}}$, мг/дм ³
1,0	$8,24 \pm 0,03$	$47,4 \pm 2,4$
1,5	$8,37 \pm 0,03$	$132,8 \pm 9,3$
2,0	$8,42 \pm 0,04$	$174,7 \pm 6,9$
2,5	$8,57 \pm 0,02$	$208,3 \pm 8,5$
3,0	$8,46 \pm 0,02$	$198,9 \pm 5,2$

Таблица 2 - Физико-химические параметры полученного гипохлорита натрия в зависимости от времени электрохимической обработки

Время электрохимической обработки, мин	Физико-химические параметры	
	рН	$C_{\text{ак}}$, мг/дм ³
2	$8,27 \pm 0,03$	$85,5 \pm 13,4$
4	$8,57 \pm 0,03$	$208,3 \pm 8,5$
10	$8,89 \pm 0,04$	$405,4 \pm 10,4$
20	$9,12 \pm 0,04$	$994,3 \pm 18,5$
30	$9,53 \pm 0,02$	$1396,0 \pm 19,2$
85	$9,80 \pm 0,03$	$2580,1 \pm 15,3$

ботки 4 мин получается антисептическое средство с рН $8,57 \pm 0,03$, Сах $208,3 \pm 8,5$ мг/дм³.

Результаты третьей серии опытов показали, что полученное в соответствии с разработанной нами технологией получения средство имело показатели качества, предъявляемые к антисептическим средствам (физико-химические, токсикологические, микробиологические). Показатели качества, безопасности и эффективности антисептического средства приведены в таблице 3.

Изготовленное на электрохимической установке лекарственное антисептическое средство, а также по разработанной технологии активированный электрохимический раствор натрия гипохлорита являются гигиенически безопасными и соответствуют требованиям СанПиН 21-112-99 [8] и ГФ РБ [2]. По параметрам острой внутрижелудочной токсичности средства относятся к малоопасным соединениям (4 класс опасности, по ГОСТ 12.1.007-76) и практически нетоксичным (V класс токсичности), по параметрам острой внутрибрюшинной токсичности – к практически нетоксичным (V класс токсичности. У средств отсутствуют раздражающие свойства при однократном влиянии на слизистые оболочки глаз, желудка и брюшной полости (класс 0), а также местно-раздражающие свойства при многократном влиянии на кожные покровы, слизистые верхних дыхательных путей, желудка, брюшной полости средства не обладают (класс 0). Средства не способны проникать через неповрежденные кожные покровы и оказывать кожно-резорбтивное действие, не обладают кумулятивными свойствами на уровне проявления смертельных эффектов при внутрижелудочном воздействии средства и не

сичности средства относятся к малоопасным соединениям (4 класс опасности, по ГОСТ 12.1.007-76) и практически нетоксичным (V класс токсичности), по параметрам острой внутрибрюшинной токсичности – к практически нетоксичным (V класс токсичности. У средств отсутствуют раздражающие свойства при однократном влиянии на слизистые оболочки глаз, желудка и брюшной полости (класс 0), а также местно-раздражающие свойства при многократном влиянии на кожные покровы, слизистые верхних дыхательных путей, желудка, брюшной полости средства не обладают (класс 0). Средства не способны проникать через неповрежденные кожные покровы и оказывать кожно-резорбтивное действие, не обладают кумулятивными свойствами на уровне проявления смертельных эффектов при внутрижелудочном воздействии средства и не

Таблица 3 - Показатели качества, безопасности и эффективности антисептического средства

№	Наименование показателей	Норма	Полученные результаты
1	Прозрачность	Не отличается от воды <i>P</i>	Прозрачный
2	Цвет	Бесцветный	Бесцветный
3	Запах	Хлорный, не более 3 баллов	Хлорный, 2 балла
4	Содержание активного хлора	180 – 220 мг/дм ³	208,3±8,5 мг/дм ³
5	рН	8,4 – 8,6	8,57±0,03
6	Микробиологическая чистота: - общее число аэробных бактерий и грибов (суммарно) в 1 мл - бактерии семейства <i>Enterobacteriaceae</i> в 1 мл - присутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 мл - присутствие <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 мл	не более 10 ² КОЕ не более 10 ¹ КОЕ отсутствие отсутствие	отсутствуют менее 10 ¹ КОЕ отсутствуют отсутствуют
7	Токсичность	III – IV класс опасности (DL50 – 151-5000 и более мг/кг)	DL50 8750 мг/кг, IV класс опасности
8	Кожно-раздражающее действие	0 - 2,0 балла	0 баллов
9	Ирритативное действие	0 - 3 балла	2 балла
10	Кумулятивные свойства	$K_{cum} > 5,1$	$K_{cum} > 5,1$
11	Эффективность обеззараживания, RF (lg)	≥ 4 lg в отношении типовых культур стафилококка, кишечной палочки, синегнойной палочки и кандид	6,2-7,8 lg при 100 %, 6,0-8,7 lg – при 75% концентрации.
12	Срок годности	10 суток	10 суток

опасны при подостром ингаляционном отравлении. В условиях натурального эксперимента на волонтерах средства не обладают местно-раздражающими и сенсибилизирующими свойствами.

В присутствии белковой нагрузки и без нее раствор электрохимического натрия гипохлорита с содержанием активного хлора $208,3 \pm 8,5$ мг/дм³ проявлял достаточно высокий уровень антимикробной активности с фактором редукции в среднем $6,5 \lg$ в отношении типовых тест-культур микроорганизмов.

Заключение

1. Путем электрохимической обработки изотонического раствора натрия хлорида на электрохимической установке при силе тока 2,5 А при времени электрохимической обработки 4 мин получается антисептическое средство с рН $8,57 \pm 0,02$, Сах $208,3 \pm 8,5$ мг/дм³.

2. Полученное средство обладает нормативными химико-аналитическими показателями качества, токсиколого-гигиенической безопасностью и высокой антимикробной активностью и может использоваться в медицине в качестве антисептического средства.

3. В результате подготовки электрохимической установки к работе при силе тока 2,5 А и времени электрохимической обработки 30 мин получается дезинфицирующее средство с рН $9,53 \pm 0,02$ и содержанием активного хлора $1396,0 \pm 19,2$ мг/дм³.

Литература

1. Федоровский, Н. М. Непрямая электрохимическая детоксикация / Н. М. Федоровский. — М.: Медицина, 2004. — 144 с.
2. Государственная фармакопея Республики Беларусь : в 3 т. Т. 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств / под общ. ред. Г. В. Годовальникова. — Минск : МГПТК полиграфии, 2010. — 656 с.
3. Методы проверки и оценки антимикробной активности дезинфицирующих и антисептических средств : инструкция по применению 11-20-204-2003 : утв. Гл. гос. сан. врачом Респ. Беларусь 16.01.97. — Минск, 2003. — 41 с.
4. Методы испытания противомикробной активности антисептиков профилактического назначения : МУ 11-13-1-97 : утв. Гл. гос. сан. врачом Респ. Беларусь 16.01.97. — Минск, 1997. — 12 с.
5. Определение микробиологической чистоты дезинфицирующих и антисептических средств : инструкция 4.2.10-22-102-2005 : утв. Гл. гос. сан. врачом Респ. Беларусь 30.12.05. — Минск, 2005. — 7 с.
6. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ : инструкция 1.1.11-12-35-2004 : утв. Гл. гос. сан. врачом Респ. Беларусь 14.12.04. — Минск, 2004. — 41 с.
7. Изучение стабильности и установление сроков годности новых субстанций и готовых лекарственных средств : МУ 09140.07-2004. — Минск, 2004. — 57 с.
8. СанПин 21-112-99. Нормативные показатели безопасности и эффективности дезинфекционных средств : санитар. правила и нормы : изд. офиц. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь. — Минск, 1999. — 12 с.

Поступила 22.09.2014 г.

Принята в печать 07.10.2014 г.

Сведения об авторах:

Адаменко Г.В. — аспирант кафедры общей гигиены и экологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Бурак И.И. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей гигиены и экологии 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 общей гигиены и экологии. Тел.: +375 (212) 37-08-28 — Бурак Иван Иванович.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ СПИРТА ЭТИЛОВОГО МЕТОДОМ ГАЗОЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

АДАМЕНКО Г.В., БУРАК И.И., КОЛКОВ М.А.

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

Резюме.

Целью данного исследования была разработка чувствительной методики количественного определения спирта этилового в комбинированных антисептических спиртосодержащих средствах и спиртовых растворах.

В качестве антисептических средств спирт этиловый применяется в различных концентрациях, и небольшое различие в концентрации оказывает разное бактерицидное действие, поэтому актуальной является разработка чувствительной методики определения содержания спирта этилового в комбинированных антисептических спиртосодержащих средствах и спиртовых растворах.

Работа выполнена с использованием физико-химических и статистических методов.

Для исследования брали пробы спирта этилового трех концентраций (70%, 72% и 94%). Выполнено три серии опытов. В первой серии определяли содержание спирта этилового хроматографическим методом по разработанной нами методике, во второй и третьей сериях проводили количественное определение этих же проб гидрометрическим и пикнометрическим методами. После чего результаты сравнивались и обрабатывались статистически. Обработка производилась в программе Statistica 6.0.

Результаты количественного определения спирта этилового, полученные хроматографическим, пикнометрическим и гидрометрическим методами анализа, являются правильными и не отягощены систематической ошибкой.

По воспроизводимости хроматографический, пикнометрический и гидрометрический методы анализа статистически значимо не отличались друг от друга.

Разработанная методика анализа хроматографическим методом может быть предложена для определения содержания спирта этилового в комбинированных антисептических спиртосодержащих средствах и спиртовых растворах.

Ключевые слова: спирт этиловый, хроматографический метод, гидрометрический метод, пикнометрический метод.

Abstract.

The aim of this study was to develop sensitive technique for the quantitative determination of ethyl alcohol in combined antiseptic agents containing alcohol and alcohol solutions.

As an antiseptic ethyl alcohol is used in various concentrations and a minor difference in its concentrations has a different bactericidal effect, so the development of sensitive method for the determination of ethyl alcohol in combined antiseptic agents containing alcohol and alcohol solutions is urgent.

The research was done with the use of physical-chemical and statistical methods.

For the study ethyl alcohol samples of three concentrations (70%, 72% and 94%) were taken. Three series of experiments were performed. In the first series ethyl alcohol content was determined by chromatography in accordance with our method, in the second and the third series quantification of the same samples was carried out with the help of hydrometric and pycnometric methods. The results were then compared and processed statistically. Processing was carried out in the program Statistica 6.0.

The results of the quantitative determination of ethyl alcohol obtained by chromatographic, pycnometric and hydrometric analysis methods are correct and are not burdened with a systematic error.

By the reproducibility chromatographic, pycnometric and hydrometric methods of analysis statistically did not differ significantly from each other.

The developed technique of analysis by the chromatographic method can be proposed for the determination of ethyl alcohol content in combined antiseptic agents containing alcohol and alcohol solutions.

Key words: ethyl alcohol, chromatographic method, hydrometric method, pycnometric method.

Среди различных групп химических соединений, обладающих антисептическими свойствами, наибольший интерес представляют алифатические спирты, что связано с их низкой стоимостью, а также широким бактерицидным и бактериостатическим действием на грамположительные и грамотрицательные бактерии, а также на многие виды грибов и вирусов, включая РС-вирусы, вирус гепатита и ВИЧ [1].

Для обработки операционного и инъекционного поля широко применяется спирт этиловый. Спирт этиловый в концентрации 70% оказывает бактерицидное и бактериостатическое действие на грамотрицательные и грамположительные бактерии, некоторые виды грибов. Механизм действия состоит в необратимой коагуляции белков и в мембранотропном действии. Спирт этиловый в концентрации 70% рекомендуется к применению в медицине как наружное антисептическое средство [2].

Спирт этиловый синтетический ректифицированный применяется в качестве кожного антисептика. Спектр его антимикробного действия - бактерии, вирусы, ВИЧ-инфекции, гепатиты, кандиды [2-4].

Спирт является естественным антисептиком, имеет высокую скорость уничтожения бактерий и способен быстро испаряться. Кроме того, спирт обладает бактерицидным действием в отношении большинства грамположительных, грамотрицательных и туберкулезных бактерий, а также хорошо действует против некоторых видов грибков и многих вирусов, включая РС-вирусы, вирус гепатита [5].

Средство «АХД -2000 Специаль», содержащее 75% спирта этилового, обладает антимикробной активностью в отношении грамположительных (включая микобактерии туберкулеза) и грамотрицательных бактерий, грибов рода *Candida* и *Trichophyton*, вирусов (включая вирусы гепатита В и ВИЧ) для целей дезинфекции, гигиенической обработки рук медицинского персонала, обработки рук хирургов, локтевых сгибов доноров.

95% спирт этиловый также является противомикробным средством, при местном применении оказывает антисептическое действие (денатурирует белки микроорганизмов), которое более выражено по сравнению с 70-80% спиртовыми растворами. Активен в от-

ношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и вирусов. При системном назначении обладает способностью вызывать анальгезию и общую анестезию. Является растворителем для некоторых лекарственных средств, а также экстрагентом для ряда веществ, содержащихся в лекарственном растительном сырье. Применяется для консервации биологического материала, в качестве местно-раздражающего средства.

Широкое применение получил спирт этиловый 72% в комбинации с бриллиантовым зеленым, йодом кристаллическим, хлоргексидином биглюконатом. Увеличение концентрации спирта этилового до 72% увеличивает бактерицидное действие в отношении типовых культур стафилококка, кишечной палочки, синегнойной палочки и кандид.

Изложенное выше позволяет заключить, что в качестве антисептических средств спирт этиловый применяется в различных концентрациях и небольшое различие в концентрации оказывает разное бактерицидное действие, поэтому актуальной является разработка чувствительной методики определения содержания спирта этилового в комбинированных спиртосодержащих средствах и спиртовых растворах.

Методы

Для исследования брали пробы спирта этилового трех концентраций (70%, 72% и 94%). Выполнено три серии опытов. В первой серии определяли содержание спирта этилового хроматографическим методом по разработанной нами методике, во второй и третьей сериях проводили валидацию данной методики гидрометрическим и пикнометрическим методами [6]. После чего результаты сравнивались и обрабатывались статистически. Обработка производилась в программе Statistica 6.0.

В работе использована насадочная металлическая колонка длиной 1 метр с внутренним диаметром 3 мм. Насадка – «Полисорб-1», фракция 0,1-0,2 мм. Условия газохроматографического определения. Хроматограф – «Кристалл-2000М» с пламенно-ионизационным детектором. Температура инжектора – 200°C, колонки – 150°C, детектора – 250°C. Газ-носитель – азот, расход – 35 мл/мин, расход воздуха – 300 мл/мин, расход водорода –

30 мл/мин. Разметку выполняли с использованием прикладного программного обеспечения «Хроматек Аналитик 1.21» и «Хроматек Аналитик 1.5». Времена удерживания составили: для этанола – 27-29 сек, для пропанола – 1 мин 8 сек – 1 мин 10 сек. При определении массовой доли спирта хроматографическим методом 0,440 г препарата взвешивали в мерной колбе вместимостью 50,0 мл и доводили объем раствором внутреннего стандарта до метки (испытуемый раствор). По 2,00 мкл испытуемого раствора и раствора РСО спирта этилового попеременно хроматографировали на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором, получая не менее 5 хроматограмм для каждого из растворов. Эффективность колонки по этанолу и пропанолу рассчитывали по формуле:

$$n = 5.545 \left(\frac{t_R}{w_{0.5}} \right)^2$$

где: t_R – время удерживания вещества, $w_{0.5}$ – ширина пика вещества, измеренная на половине высоты, n – число теоретических тарелок. Эффективность колонки составила: по этанолу – 121 теоретических тарелок, по пропанолу – 156 теоретических тарелок. Критерий разделения рассчитывали по формуле:

$$R_s = \frac{2(t_{Ry} - t_{Rx})}{w_{Sy} + w_{Sx}}$$

где R_s – критерий разделения, t_{Ry} – время удерживания пропанола, сек, t_{Rx} – время удерживания этанола, сек, w_{Sy} и w_{Sx} – ширины пиков пропанола и этанола соответственно, сек.

Критерий разделения составил 2,15.

Содержание спирта этилового (X) в препарате в процентах по объему вычисляли по формуле:

$$X = \frac{B_1 \times m_0 \times \rho_1 \times W}{B_0 \times m_1 \times \rho_0}$$

где B_1 – среднее значение отношений площадей пиков спирта этилового к площадям пиков спирта пропилового (внутреннего стандарта) из хроматограмм испытуемого раствора;

B_0 – среднее значение отношений площадей пиков спирта этилового к площадям пиков спирта пропилового (внутреннего стандарта) из хроматограмм раствора РСО спирта этилового;

m_0 – масса навески РСО спирта этилового, г;

m_1 – масса навески препарата, взятого для анализа, г;

W – объемная доля спирта этилового, используемого для приготовления РСО спирта этилового, %;

ρ_0 – плотность спирта этилового, используемого для приготовления РСО, г/см³;

ρ_1 – плотность препарата, г/см³.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что типичная хроматограмма представляла следующий вид (рис. 1).

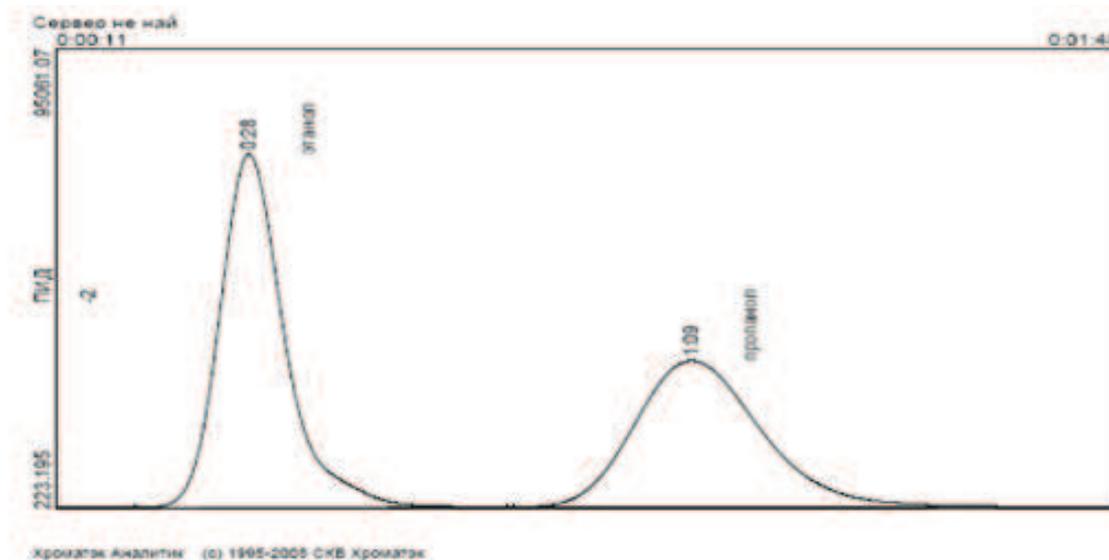


Рисунок 1 - Хроматограмма этанола и пропанола (внутренний стандарт).

Таблица 1 - Величины площадей пиков спирта этилового и пропанола и их отношение в пробе «Спирт этиловый 94%»

Испытуемый раствор			Стандартный раствор		
Площадь пика этанола	Площадь пика пропанола	Отношение	Площадь пика этанола	Площадь пика пропанола	Отношение
444	377	1,17	327	392	0,83
458	393	1,16	340	403	0,84
479	381	1,25	323	366	0,88
462	362	1,27	328	368	0,89
429	380	1,13	316	400	0,78
Среднее		1,20	Среднее		0,84
Параллельное определение					
547	418	1,30	354	413	0,85
552	394	1,39	374	415	0,90
552	424	1,30	349	411	0,85
562	423	1,32	345	403	0,85
539	419	1,28	365	428	0,85
Среднее		1,32	Среднее		0,86

Таблица 2 – Величины площадей пиков спирта этилового и пропанола и их отношение в пробе «Спирт этиловый 72%»

Испытуемый раствор			Стандартный раствор		
Площадь пика этанола	Площадь пика пропанола	Отношение	Площадь пика этанола	Площадь пика пропанола	Отношение
323	397	0,81	340	403	0,84
356	421	0,84	324	368	0,88
347	411	0,84	347	405	0,85
376	441	0,85	367	427	0,86
344	402	0,85	350	408	0,85
Среднее		0,84	Среднее		0,86
Параллельное определение					
343	423	0,81	354	418	0,84
342	418	0,81	368	432	0,85
349	427	0,81	357	418	0,85
301	367	0,82	346	398	0,86
335	409	0,81	340	399	0,85
Среднее		0,81	Среднее		0,85

Значение площадей пиков и их отношений для пробы «Спирт этиловый 94%» и стандартного раствора приведены в таблице 1.

Величины для расчета: $V_1 - 1,20$, $m_0 - 0,294$ г, $\rho_1 - 0,8154$, $W - 96,4\%$ (об/об), $V_0 - 0,84$, $m_1 - 0,439$ г, $\rho_0 - 0,8058$. Подставляя полученные значения в формулу получали величину содержания спирта в пробе, которая составила 92,4% (об/об).

Величины для расчета в параллельном определении: $V_1 - 1,32$, $m_0 - 0,300$ г, $\rho_0 - 0,8058$. Подставляя полученные значения в формулу получали величину содержания спирта в пробе, которая составила 93,7% (об/об). Среднее

значение двух параллельных определений составило 93,0% (об/об).

Значение площадей пиков и их отношений для пробы «Спирт этиловый 72%» и стандартного раствора приведены в таблице 2.

Величины для расчета: $V_1 - 0,84$, $m_0 - 0,300$ г, $\rho_1 - 0,8804$, $W - 96,4\%$ (об/об), $V_0 - 0,86$, $m_1 - 0,439$ г, $\rho_0 - 0,8058$. Подставляя полученные значения в формулу, получали величину содержания спирта в препарате, которая составила 71,8% (об/об).

Величины для расчета в параллельном определении: $V_1 - 0,82$, $m_0 - 0,300$ г, $\rho_1 - 0,8804$, $W - 96,4\%$ (об/об), $V_0 - 0,86$, $m_1 - 0,433$ г, $\rho_0 -$

0,8058. Подставляя полученные значения в формулу, получали величину содержания спирта в препарате, которая составила 69,8% (об/об). Среднее значение двух параллельных определений составило 71,0% (об/об).

Значение площадей пиков и их отношений для пробы «Спирт этиловый 70%» и стандартного раствора приведены в таблице 3.

Величины для расчета: $V_1 - 0,79$, $m_0 - 0,300$ г, $\rho_{01} - 0,8856$, $W - 96,4\%$ (об/об), $V_0 - 0,85$, $m_1 - 0,430$ г, $\rho_0 - 0,8058$. Подставляя полученные значения в формулу, получали величину содержания спирта в препарате, которая составила 68,2% (об/об).

Величины для расчета: $V_1 - 0,79$, $m_0 - 0,300$ г, $\rho_1 - 0,8856$, $W - 96,4\%$ (об/об), $V_0 - 0,85$, $m_1 - 0,433$ г, $\rho_0 - 0,8058$. Подставляя получен-

ные значения в формулу, получали величину содержания спирта в препарате, которая составила 68,5% (об/об). Среднее значение двух параллельных определений составило 68,3% (об/об).

Далее проводили определение спирта этилового в тех же пробах пикнометрическим и гидрометрическим методами. Результаты, полученные пикнометрическим и гидрометрическим методами, приведены в таблицах 4 и 5. Средние результаты, полученные тремя методами анализов, приведены в таблице 6.

После чего результаты сравнивали и обрабатывали статистически, используя параметрический критерий ANOVA. Установлено, что указанные методы статистически значительно не отличались ($p < 0,05$).

Таблица 3 - Величины площадей пиков спирта этилового и пропанола и их отношение в пробе «Спирт этиловый 70%»

Испытуемый раствор			Стандартный раствор		
Площадь пика этанола	Площадь пика пропанола	Отношение	Площадь пика этанола	Площадь пика пропанола	Отношение
322	410	0,78	352	415	0,84
336	426	0,78	349	407	0,85
334	427	0,78	349	408	0,85
340	432	0,78	355	415	0,85
331	423	0,78	350	411	0,85
Среднее		0,78	Среднее		0,85
Параллельное определение					
331	418	0,79	356	419	0,84
325	408	0,79	350	411	0,85
335	423	0,79	344	404	0,85
469	594	0,78	348	409	0,85
312	392	0,79	358	420	0,85
Среднее		0,79	Среднее		0,85

Таблица 4 - Результаты количественного определения содержания спирта этилового в об/об пикнометрическим методом

№ пробы	Проба спирт этиловый 94%	Проба спирт этиловый 72%	Проба спирт этиловый 70%
1	93,1	70,8	68,8
2	93,4	71,2	68,5
3	92,8	71,3	68,6
Среднее	93,1	71,1	68,6

Таблица 5 - Результаты количественного определения содержания спирта этилового в об/об гидрометрическим методом

№ пробы	Проба спирт этиловый 94%	Проба спирт этиловый 72%	Проба спирт этиловый 70%
1	93,2	71,4	68,7
2	92,7	71,1	68,9
3	93,4	70,7	68,6
Среднее	93,1	71,1	68,7

Таблица 6 – Среднее значение количественного определения спирта этилового в об/об тремя методами определения

Проба	Гидрометрический метод	Пикнометрический метод	Хроматографический метод
Спирт этиловый 94%	93,1	93,1	93,0
Спирт этиловый 72%	71,1	71,1	71,0
Спирт этиловый 70%	68,7	68,6	68,3

Заключение

Результаты количественного определения спирта этилового, полученные хроматографическим, пикнометрическим и гидрометрическим методами анализа являются правильными и не отягощены систематической ошибкой. По воспроизводимости хроматографический, пикнометрический и гидрометрический методы анализа статистически значимо не отличались друг от друга. Разработанная методика анализа хроматографическим методом может быть предложена для определения содержания спирта этилового в комбинированных антисептических спиртосодержащих средствах и спиртовых растворах.

Литература

1. Красильников, А. П. Справочник по антисептике / А. П. Красильников. – Минск : Выш. шк., 1995. – 367 с.
2. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – М. : Новая Волна, 2011. – 1216 с.
3. Сушков, С. А. Курс лекций по общей хирургии для студентов 3 курса лечебно-профилактического факультета. Ч. 1 / С. А. Сушков, В. В. Становенко, Л. А. Фролов. – 2-е изд. – Витебск, ВГМУ, 2002. – 268 с.
4. Тимофеев, Н. С. Асептика и антисептика / Н. С. Тимофеев, Н. Н. Тимофеев. – 2-е изд. перераб. и доп. – Ленинград : Медицина, 1989. – 240 с.
5. Рекомендации по мытью и антисептике рук. Перчатки в системе инфекционного контроля / под ред. акад. РАЕН Л. П. Зуевой. – СПб. : Санкт-Петербургский учебно-методический центр инфекционного контроля, 2000. – 20 с.
6. Государственная фармакопея Республики Беларусь : в 3 т. Т. 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств / под общ. ред. Г. В. Годовальникова. – Минск : МГПТК полиграфии, 2010. – 656 с.

Поступила 22.09.2014 г.

Принята в печать 07.10.2014 г.

Сведения об авторах:

Адаменко Г.В. – аспирант кафедры общей гигиены и экологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

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

Колков М.А. – к.ф.н., доцент кафедры аптечной технологии 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 общей гигиены и экологии. Тел.: +375 (212) 37-08-28 – Бурак Иван Иванович.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ СТУДЕНТОВ - ВЫПУСКНИКОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

КАБАНОВА С.А.

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

С целью определения требований, предъявляемых выпускниками стоматологического факультета 2014 года к месту и условиям предстоящей работы, проанкетировано 50 человек (14 мужчин и 36 женщин), в возрасте 21-24 года (47 человек) и 25 лет и старше (3 человека). По данным опроса, уровень материального достатка родителей 1 человек (2% опрошенных) оценил как «ниже среднего», 11 человек (22% опрошенных) отнесли себя к категории обеспеченных и 38 человек (76%) оценили свой уровень достатка как средний. 9 выпускников (18% опрошенных) имели свои семьи, 41 человек (82%) не успел создать собственную семью. Только у 1 выпускницы был ребенок, остальные детей не имели. 33 выпускника (66% опрошенных) обучались бесплатно, 12 человек (24% анкетированных) – платно, 5 человек (10%) заключили договоры на целевую форму подготовки. При выборе специальности 29 студентов (58% опрошенных) ориентировались на востребованность профессии врача-стоматолога, 24 (48%) – оценили ее как интересную и перспективную, 10 человек (20% выпускников) выбрали специальность по совету родителей. Для 8 человек (16% опрошенных) решающим фактором в выборе специальности стала высокая зарплата, 7 человек (14% опрошенных) отметили стремление помогать людям, 4 человека (8% опрошенных) избрали профессию врача – стоматолога, следуя семейной традиции, и 1 человек – по примеру друзей. 14 выпускников (28%), участвующих в анкетировании, по результатам успеваемости отнесли себя к группе сильных, 32 (64% опрошенных) – отметили средний уровень успеваемости, 4 человека затруднились ответить.

Удовлетворенность качеством подготовки в вузе отметили 48 человек (96% анкетированных выпускников), различную степень не-

удовлетворенности высказали 2 человека (4% опрошенных). Практически все выпускники стоматологического факультета (49 человек, что составляет 98% анкетированных) видят свое будущее в специальности врача-стоматолога. При этом большинство из них (42 человека, что составляет 84%) испытывают удовлетворенность, став врачом-стоматологом. Ни один из выпускников не высказал желание сменить профессию.

38 выпускников стоматологического факультета (76% опрошенных) положительно оценивают возможность государственного распределения на первое место работы, так как оно дает гарантию занятости, 7 человек (14%) считают, что оно затрудняет реализацию их планов, безразличное отношение высказали 5 человек (10%). При этом, 39 человек (78%) удовлетворены первым местом работы по распределению, 11 выпускников (22%) хотели бы его изменить. 44 человека (88%) хотели бы работать в городской местности, не имело значение место работы для шестерых.

С организацией здравоохранения, куда получено распределение, знакомы 33 человека (66% опрошенных), отчасти знакомы 10 человек, не знакомы 7 выпускников. О должностных обязанностях по месту распределения имеют представление 32 выпускника стоматологического факультета, незнакомы с ними 11 человек (22%), отчасти знакомы со своими обязанностями – 7 человек (14%). На первом рабочем месте планируют остаться работать 32 человека (64%), не намерены - 12 человек (24%). 6 выпускников (12%) затруднились ответить на данный вопрос. Среди условий, которые являются решающими для продолжения работы на первом рабочем месте, 39 человек (78% опрошенных) отметили размер зарплаты, 33 (66% выпускников) – наличие жилья,

21 (42% опрошенных) – хорошие условия для работы, 19 – возможность профессионального роста, 11 человек – режим работы. Работа по месту постоянного жительства важна для 11 человек. Использование в работе новейших достижений стоматологии, а также наличие условий для культурного досуга определяют значимость первого рабочего места для 7 человек, возможность заниматься научной работой отметили 6 человек, наличие социальных объектов – 5 человек, экологические условия – 5 человек. Среди условий для продолжения работы на первом рабочем месте 39 выпускников отметили достойную зарплату, 33 – наличие жилья, 21 человек – условия работы, 19 – возможность карьерного роста, 11 человек оценили благоприятный рабочий режим. Для 11 человек значимым фактором является близость дома, для 7 – возможность инноваций и условия досуга. 6 человек высказали стремление заниматься научными исследованиями, 5 человек предпочли бы наличие хороших экологических условий.

В случае отсутствия планов по продолжению работы на первом рабочем месте 22 выпускника (44% опрошенных) желали бы работать на частном предприятии, на государственном предприятии, где работали до учебы в вузе, – 6 человек, на иностранном предприятии, осуществляющем деятельность в Республике Беларусь, – 1 человек, временную работу за границей отметил 1 человек, постоянную работу за границей – 1 человек. На данный вопрос затруднились ответить 19 выпускников (38% опрошенных).

Среди основных причин для изменения первого места работы 16 человек (32%) отметили несоответствие профиля рабочего места по распределению желаемому, 25 выпускников (50% анкетированных) высказали стремление работать по месту жительства, 4 выпускника – желание работать в г. Минске и областном центре – 4 человека. При этом продолжить образование планируют 7 анкетированных студентов. Значимость требований, предъявляемых выпускника-

ми к работе, представлена следующим образом: материальный доход отметили 35 человек, стабильность – 31 анкетированный, хороший коллектив – 27 человек, перспектива должностного роста – 25, спокойствие – 25 человек, возможность саморазвития – 23 человека, удобный режим работы – 20 человек, высокий уровень организации дела – 19 человек, чувство хозяина положения на рабочем месте – 17 человек, отсутствие сверхурочной работы – 15 выпускников, партнерство – 14 анкетированных.

Среди наиболее ожидаемых и значимых результатов работы 25 человек отметили высокую зарплату, 20 человек – самореализацию, 19 выпускников – наличие дружного коллектива, повышение в должности явилось самым важным для 11 человек, обеспеченность жильем – для 8 человек. Самостоятельность и возможность самому планировать свое время важны для 2 выпускников, хорошие условия работы – для 9, на вопросы организации досуга акцентировали внимание 4 человека. 46 человек (92% опрошенных) отметили, что им больше нравится работать с людьми, 4 выпускника предпочитают работать с документами.

Выводы:

1. 96% опрошенных выпускников стоматологического факультета положительно оценивают качество подготовки в ВГМУ.

2. 84% выпускников стоматологического факультета испытывают удовлетворенность полученной специальностью. 98% планируют работать врачами – стоматологами.

3. 76% выпускников считают распределение положительным фактором, помогающим в определении первого рабочего места, при этом 78% опрошенных довольны местом распределения,

4. Среди основных требований к месту работы выпускники стоматологического факультета отмечают такие факторы, как высокая зарплата, обеспеченность жильем, стабильность, возможность профессионального и карьерного роста, взаимоотношение в коллективе.

© КУГАЧ В.В., СЕРАК Е.А., 2014

РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ СТУДЕНТОВ - ВЫПУСКНИКОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА ДНЕВНОЙ ФОРМЫ ПОЛУЧЕНИЯ ОБРАЗОВАНИЯ

КУГАЧ В.В., СЕРАК Е.А.

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

Всего проанкетировано 150 выпускников фармацевтического факультета. Из них мужчин 10 (6,7%), женщин 140 (93,3%). По возрасту респонденты распределились следующим образом: 21 год – 20 человек (13,3%), 22 года – 60 (40,0%), 23 года – 62 (41,3%), 24 года – 6 (4,0%), 25 лет – 1, 26 – 1 (по 0,7%).

До учебы в университете выпускники проживали: в г. Минске – 17 человек (11,3%), в областных центрах – 49 (32,7%), в районных центрах – 64 (42,7%), в других населенных пунктах – 20 (13,3%).

С точки зрения респондентов, уровень материального достатка их семьи (родителей) вполне обеспеченный у 19 человек (12,7%), среднего достатка – у 127 (84,7%), ниже среднего достатка – у 4 (2,7%).

На момент окончания вуза были женаты или замужем 24 студента (16%), не женаты и не замужем 126 (84%) студентов. Имели по одному ребенку 7 выпускников (4,7%), не имели детей 143 (95,3%) студента.

За счет средств республиканского бюджета получали образование 106 человек (70,7%), из них по целевому договору 13 (8,6%). На платной основе обучался 31 студент (20,7%).

При выборе профессии выпускники руководствовались следующими мотивами: считали, что профессия востребована – 86 человек (57,3%), профессия интересна – 78 (52,0%). Основным мотивом было получение высокой зарплаты у 35 (23,3%) респондентов. Родители посоветовали 29 выпускникам (19,3%). Хотели помогать людям 13 анкетированных (8,6%). Для 9 человек (6,0%) получить профессию провизора – это семейная традиция. Друзья поступили в этот вуз у 2 студентов (1,3%).

По успеваемости 21 (14,0%) студент отнесли себя к сильной группе, 118 (78,7%) – к средней, 4 (2,7%) – к слабой, затруднились ответить 7 (4,7%) анкетированных. Своей профессиональной подготовкой для работы провизором удовлетворен 31 (20,7%) респондент, скорее удовлетворены – 98 (65,3%), скорее не удовлетворены – 17 (11,3%), неудовлетворены – 4 (2,7%).

По окончании университета подавляющее большинство выпускников (142 человека, 94,7%) хотели бы работать в городе, для 4 (2,7%) не имеет значения, где начинать свою трудовую деятельность. 2 респондента готовы работать в сельской местности и 2 затруднились ответить на поставленный вопрос (по 1,3%).

Испытывают удовлетворение, став провизором, 97 (64,7%) выпускников фармацевтического факультета, неудовлетворены – 9 (6,0%), в определенной степени удовлетворены – 40 человек (26,7%), затруднились ответить 4 (2,7%).

149 человек (99,3%) готовы по окончании вуза работать на провизорских должностях и только 1 (0,7%) видит себя медицинским представителем.

68 (45,3%) анкетированных хорошо относятся к государственному распределению, так как оно дает гарантию занятости; 59 (39,3%) – плохо, оно затрудняет реализацию планов выпускников; все равно для 23 (15,3%) респондентов. Удовлетворены местом работы, предоставленным путем распределения – 112 (74,7%) выпускников; не удовлетворены 38 (25,3%), так как распределены в маленький город, далеко от дома.

68 (45,3%) человек знакомы с организацией здравоохранения, в которую получили направление, не знакомы 46 (30,7%), знакомы отчасти 46 (30,7%). Хотели бы с ней ознакомиться 113 (75,3%) анкетированных, не хотели бы 22 (14,7%), хотели бы отчасти 22 (14,7%).

Имеют представление о должностных обязанностях на своем первом месте работы провизором 126 человек (84,0%), не имеют 6 (4,0%), отчасти представляют будущую работу 18 (12,0%).

Намерены остаться работать на первом месте работы после истечения обязательного срока 28 (18,7%) выпускников, не планируют остаться 60 (40,0%), затруднились ответить 62 (41,3%).

На вопрос «Какие условия являются для Вас определяющими для продолжения работы на первом месте работы после истечения обязательного срока работы?» (можно было отметить несколько вариантов) ответы респондентов следующие:

- размер зарплаты – 94 человека (62,7%),
- возможности профессионального роста 70 человек (46,7%),
- наличие жилья – 59 (39,3%),
- хорошие условия для работы – 55 (36,7%),
- режим работы – 44 (29,3%),
- работа по месту постоянного жительства – 32 (21,3%),
- наличие условий для культурного досуга – 31 (20,7%),
- наличие социальных объектов – 17 (11,3%),
- использование в работе новейших достижений в здравоохранении – 13 (8,7%),
- экологические условия (радиационное загрязнение и др.) – 11 (7,3%),
- возможности заниматься научной работой – 7 (4,7%),
- другое (коллектив, изменение места жительства) – 2 (1,3%).

После истечения обязательного срока работы на первом месте намерены уйти на частное предприятие 56 (37,3%) выпускников, на государственное предприятие 11 (7,3%), на иностранное предприятие, осуществляющее свою деятельность на территории Республики Беларусь, 11 (7,3%), на государственное предприятие по месту проживания до учебы в вузе 7 (4,7%), уехать на постоянную работу за гра-

ницу 5 (3,3%), на временную работу за границу 2 (1,3%), уехать в другой город, открыть свой бизнес, по обстоятельствам, хотят в ВГМУ, останутся там же – 5 (3,3%). Затруднились ответить 53 человека (35,3%).

По мнению анкетированных, основными причинами для изменения места работы после истечения обязательного срока работы могут быть: профиль рабочего места по распределению не соответствует желаемому (47 человек, 31,3%), желание работать в г. Минске, областном центре (37 человек, 24,7%), желание работать по месту жительства – 33 (22,0%), желание продолжить образование – 14 (9,3%), желание сменить профессию 9 (6,0%), другое (отсутствие карьерного роста, низкая зарплата, замужество, отсутствие взаимопонимания с руководством, плохой коллектив) – 10 (6,7%).

При выборе работы выпускники отметили 3 самых главных фактора: деньги – 109 ответов (72,7%), психологический климат коллектива – 68 (45,3%), перспектива должностного роста – 68 (45,3%), стабильность, надежность – 59 (39,3%), престиж организации, должности – 34 (22,7%), близость к дому – 25 (16,7%), приобретение нового опыта и знаний – 21 (14,0%), самостоятельность и ответственность – 9 (6,0%), высокая интенсивность работы – 2 (1,3%), сложность поставленных задач – 2 (1,3%), перспектива научно-исследовательской работы – 1 (0,7%).

По степени важности требования анкетированных к работе проранжированы следующим образом.

Важнее всего выпускникам получать в работе: высокую зарплату – для 113 человек (75,3%), дружный коллектив – для 59 (39,9%), самореализацию – для 39 (26,0%), условия работы – для 31 (20,7%), повышение в должности – для 30 (20,0%), Самостоятельность и право самому планировать собственное рабочее время – для 23 (15,3%), обеспеченность жильем – для 17 (11,3%), организацию досуга – для 5 (3,3%).

Выпускникам фармацевтического факультета больше нравится работать с людьми (111 человек, 74,0%), чем с документами (39 человек, 26,0%).

Выпускники-провизоры высказали желание увеличить объем часов по фармакологии и практической подготовки в аптеке.

БЫТЬ ВЕРНЫМ СВОЕМУ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ ВЫБОРУ:

К ЮБИЛЕЮ М.Ф. ЯБЛОНСКОГО

90 лет со дня рождения



23 августа 2014 года встретил свой 90-летний юбилей старейший преподаватель Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета Михаил Федорович Яблонский.

Михаил Федорович родился в далеком 1924 году в Сморгонском районе Гродненской области. Его родители крестьянствовали, работали на земле. Еще в детстве, будучи учеником, сначала польской, а затем и советской школы юный Михаил мечтал о высшем образовании, а для осуществления своей мечты много и старательно учился. Воссоединение Западной Белоруссии с Восточной, с СССР делало эту мечту вполне осуществимой.

Великая Отечественная прервала мирное течение жизни. Сначала фашистская оккупация, затем – Освобождение. В свои неполные двадцать, в 1944 году, М.Ф. Яблонский призывается в действующую армию, попадает на фронт. Затем – ранение, госпиталь и снова фронт. Михаил Федорович воевал на Висле, а закончил войну в Берлине, в 1945.

Детская мечта смогла осуществиться только после окончания войны, когда демобилизованный Яблонский переступил порог Минского медицинского института, после окончания которого работал несколько лет судебно-медицинским экспертом в Витебске.

В 1957 году М.Ф. Яблонского пригласи-

ли на кафедру судебной медицины Витебского медицинского университета, на которой он прошел путь от ассистента до заведующего.

В 1965 г. ассистент М.Ф. Яблонский защитил кандидатскую диссертацию на тему: «О судебно-медицинской квалификации тяжести переломов бедра и костей голени» и возглавил кафедру судебной медицины.

Работая заведующим кафедрой, М.Ф. Яблонский много способствовал установлению деловых и творческих связей сотрудников кафедры и экспертов областного бюро судебно-медицинской экспертизы. В эти годы он сам консультировал сложные случаи, организовывал и проводил конференции, участвовал в заседаниях научного общества судебных медиков.

В эти годы М.Ф. Яблонский активно продолжал научный поиск, результаты которого были обобщены в докторской диссертации «Идентифицирующее значение макро- и микроэлементов трубчатых костей человека», которую он защитил в 1975 году в Москве. Результаты этой работы и ныне находят практическое применение.

Многие годы своей жизни Михаил Федорович посвятил общественной работе: выступал с лекциями и беседами в трудовых коллективах Витебска и Витебской области по линии общества «Знание».



Ефрейтор Яблонский М.Ф., 1945 г., Германия.

блему и дать совет – вот отличительные черты врача и педагога профессора Яблонского.

Многие годы М.Ф. Яблонский сохраняет убеждение, что профессия врача – самая гуманная. В одном из своих недавних выступлений М.Ф. Яблонский отмечал, что сегодня перед медициной стоит проблема нравственного выбора: расписаться в собственном бессилии или, наращивая научные исследования, подтвердить исторический выбор, сделанный еще во времена Гиппократы – помогать слабым и беззащитным, старикам, детям, больным.

В послевоенные сороковые М.Ф. Яблонский сделал свой выбор, он последовательно и честно реализует его до сих пор. Сегодня, обращаясь к своим студентам и ученикам, он говорит: лицо завтрашней медицины зависит от каждого из нас, от меры нашего труда, от



Профессор Яблонский М.Ф. на кафедре со студентами.

Еще в юности, выбирая профессию, Михаил Федорович определил для себя – быть нужным людям и смог реализовать свою юношескую мечту. И сегодня профессор М.Ф. Яблонский читает лекции, ведет практические занятия, осуществляет воспитательную работу со студентами, консультирует молодых ученых и судебно-медицинских экспертов.

Умение выстраивать межличностные отношения, слушать и слышать, рассудить про-

меры нашего таланта, меры верности тому делу, к которому мы призваны. И об этом не стоит забывать.

Свой девяностолетний Юбилей Михаил Федорович Яблонский встретил в кругу самых близких людей: супруги – коллеги и многолетнего друга, сына и дочери, четырех внуков.

Сотрудники кафедры, студенты и ученики сегодня говорят юбиляру: спасибо за то, что Вы есть.

Тетюев А.М., Девярых С.Ю.

ЖЕБЕНТЯЕВ АЛЕКСАНДР ИЛЬИЧ

70 лет со дня рождения



В августе 2014 года исполнилось 70 лет со дня рождения заведующего кафедрой токсикологической и аналитической химии ВГМУ, доктора фармацевтических наук, профессора Александра Ильича Жебентяева.

А.И. Жебентяев в 1966 году окончил фармацевтический факультет Витебского государственного медицинского института. Свою трудовую деятельность начал в должности химика-аналитика Климовичской центральной районной аптеки. Через год, в 1967 году, А.И. Жебентяев был избран на должность ассистента кафедры неорганической и аналитической химии Курского медицинского института, в котором открывался фармацевтический факультет. Александр Ильич принимал участие в организации учебного процесса и научной работы на кафедре.

В 1968 году А.И. Жебентяев поступил в аспирантуру Академии наук Украины (г. Киев). В течение последующих 10 лет его жизнь была связана с этой организацией. Под руководством академика А.Т. Пилипенко им была выполнена и успешно защищена в 1972 году кандидатская диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности «аналитическая химия». По окончании аспирантуры А.И. Жебентяев работал ст. инженером, младшим научным сотрудником Института общей и неорганиче-

ской химии, затем Института коллоидной химии и химии воды.

Его исследования посвящены разработке новых способов флуориметрического определения редких элементов (ниобия, тантала, молибдена, вольфрама), установлению состава комплексов с ионами металлов, разработке способа флуориметрического определения микроколичеств алюминия, определения состава шахтных вод с целью их последующей комплексной переработки, изучению флуоресценции растворов микроэлементов с органическими реагентами в условиях глубокого охлаждения и др.

Свои научные изыскания Александр Ильич Жебентяев продолжил в родном вузе, на кафедре токсикологической и аналитической химии, на которой работает с 1978 года, сначала в должности ассистента, затем ст. преподавателя, доцента и на протяжении 28 лет заведующего кафедрой. Здесь в полной мере раскрылся его талант как ученого, организатора, наставника. Исследования в области четвертичных аммониевых соединений легли в основу его диссертации на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук, которую он защитил в 1990 году в Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова. В 1991 году А.И. Жебентяеву присвоено ученое звание профессора. Выбранное им направ-

ление исследований – теоретическое обоснование и разработка новых способов определения азотсодержащих лекарственных веществ основного характера – продолжили его многочисленные ученики: под руководством А.И. Жебентяева выполнено и защищено 9 кандидатских диссертаций. Им опубликовано более 400 научных и научно-методических работ. Результаты его исследований нашли практическое воплощение в 10 инструкциях по медицинскому применению, их научная новизна подтверждена 10 патентами. А.И. Жебентяев неоднократно выступал оппонентом по докторским и кандидатским диссертациям.

Александр Ильич стоял у истоков организации заочной формы обучения на факультете, долгое время работал заместителем декана, в общей сложности посвятив работе в деканате фармацевтического факультета около 15 лет. На протяжении 15 лет возглавлял совет по защите диссертаций Д 03.16.02. Как первый главный редактор журнала «Вестник фармации» А.И. Жебентяев много сделал для его создания и развития.

А.И. Жебентяев много внимания уделяет качеству методического обеспечения учебного

процесса: им подготовлены 18 учебных пособий, в том числе 3 с грифом Министерства образования и 3 с грифом УМО. Александр Ильич является заместителем председателя научно-методического совета по фармации УМО по медицинскому образованию, членом центрального учебно-методического совета и профильного совета «Фармация». Член совета университета, совета фармацевтического факультета, редколлегии научно-практического журнала «Вестник фармации», совета по защите диссертаций. Член Нью-Йоркской Академии наук.

За большой вклад в развитие фармацевтического факультета и университета награждался почетными грамотами Министерства здравоохранения, Витебского городского исполнительного комитета, Президиума Верховного Совета Республики Беларусь. Награжден памятной медалью «За заслуги в развитии ВГМУ» и знаком «За отличные успехи в труде».

Администрация университета, сотрудники и студенты фармацевтического факультета сердечно поздравляют Александра Ильича Жебентяева с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, творческого долголетия, семейного благополучия, счастья и оптимизма!

Коллектив кафедры токсикологической и аналитической химии УО «ВГМУ».

БУЗУК ГЕОРГИЙ НИКОЛАЕВИЧ

60 лет со дня рождения



Георгий Николаевич Бузук родился 21 сентября 1954 года в д. Новые Гончары Новогрудского р-на Гродненской области. Школьный учитель Г.Н. Островская со школьной скамьи привила ему любовь к химии. Во время учебы в школе он неоднократно становился победителем районных и областных олимпиад.

В 1971 году Г.Н. Бузук поступил в Витебский государственный медицинский институт на фармацевтический факультет. На 2-ом курсе начал принимать участие в работе научного кружка. В 1976 году окончил ВГМУ, получив диплом с отличием.

Решением комиссии по распределению был направлен на кафедру фармакогнозии и ботаники Витебского государственного медицинского института, где работал в должности старшего лаборанта.

В 1977 году Г.Н. Бузук поступил в аспирантуру на кафедру фармакогнозии и ботаники Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова, которую окончил в 1980 году.

В этом же году был принят на работу на кафедру фармакогнозии и ботаники Витебского государственного медицинского института на должность ассистента.

В 1980 году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук.

С 1988 по 1991 годы проходил докторантуру при Витебском государственном медицинском институте. В 1991 году присуждено звание доцента.

С 2007 года Г.Н. Бузук является заведующим кафедрой Витебского государственного медицинского университета.

Кандидатская диссертация «Биосинтез и метаболизм алкалоидов мачка желтого и пути их регуляции» посвящена изучению биосинтеза изохинолиновых алкалоидов в мачке желтом, а также регуляции их накопления с помощью элементов минерального питания, выполнена в Первом Московском медицинском институте им. И.М.Сеченова и институте биохимии им А.Н.Баха АН СССР.

Докторская диссертация «Регуляция метаболизма алкалоидов в растениях с помощью физиологически активных соединений» посвящена исследованию регуляции накопления алкалоидов изохинолиновой, тропановой, хинолизидиновой и индольной групп с помощью элементов минерального питания, регуляторов роста, фитогормонов и мембраноактивных соединений. Впервые установлена М-образная зависимость эффекта элементов от дозы. В настоящее время М-образная зависимость подтверждена и на других группах природных соединений. Исследован метаболизм алкалоидов в процессе высушивания лекарственного растительного сырья и его ферментации. Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук защищена в 2001 году.

В последующие годы основным направлением научной работы было введение в обращение новых видов лекарственного растительного сырья. Под руководством Г.Н.Бузука

выполнены или завершаются диссертационные исследования О.А.Ершик, А.А.Погоцкой и А.А.Карусевича.

В последние годы область научных интересов Г.Н. Бузука связана с применением анализа компьютерных изображений в фармакогнозии для определения различных групп биологически активных веществ, объективизации оценки цвета сырья, установления роли защитных свойств упаковки на сохранность действующих веществ растений, а также теоретических и методических вопросов ресурсоведения.

Георгий Николаевич Бузук является автором более 250 печатных работ, в том числе в зарубежных изданиях, которыми руководствуются провизоры. Является одним из наиболее цитируемых ученых Республики Беларусь, по данным журнала «Медицинские новости». Является соавтором патентов, одним из разработчиков Государственной фармакопеи Республики Беларусь.

Своими научными знаниями делится с молодым преподавательским коллективом. Георгий Николаевич является руководителем научно-исследовательских работ и дипломных работ студентов. Учит студентов бережно относиться к травам.

Организует познавательные экскурсии для студентов для поиска редких трав для гербария — наглядного пособия студентов — и новые образцы для научных исследований.

Георгий Николаевич принимает активное участие в общественной жизни нашего ВУЗа: председатель Совета по защите диссертаций, заместитель главного редактора журнала «Вестник фармации», член Совета университета и Совета фармацевтического факультета, председатель проблемной комиссии «Лекарственные средства», член научно-методического Совета УМО по медицинскому образованию и центрального учебно-методического Совета университета, профильного Совета «Фармация», член редакционной коллегии журнала «Вестник ВГМУ и российского журнала «Растительные ресурсы».

За многолетнюю плодотворную деятельность награждался знаком «Отличник здравоохранения», «Отличник образования» и Почетной грамотой Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Георгию Николаевичу присущи замечательные качества талантливого организатора, глубоко мыслящего ученого, обладающего всесторонними познаниями в области химии, технологии, фармакогнозии, биологии, математики, фармакологии и других специальных дисциплин медицины и фармации.

Администрация университета, сотрудники и студенты фармацевтического факультета сердечно поздравляют Александра Ильича Жебентяева с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, творческого долголетия, семейного благополучия, счастья и оптимизма!

*Коллектив кафедры фармакогнозии и
деканата фармацевтического
факультета УО «ВГМУ».*

УСОВИЧ АЛЕКСАНДР КОНСТАНТИНОВИЧ

60 лет со дня рождения



27 августа 2014 года исполнилось 60 лет заведующему кафедрой анатомии человека УО ВГМУ, доктору медицинских наук, профессору Александру Константиновичу Усовичу.

Александр Константинович родился в пгт.Ушачи. После окончания Богушевской СШ №1 в 1971 г. стал студентом Витебского медицинского института. Первым преподавателем анатомии у него была доцент Ж.С. Осипович, которая завершала выполнение докторской диссертации. Жанна Семеновна предложила А.К. Усовичу выполнять экспериментальную научную работу, что, наверное, и определило его дальнейшую судьбу.

Жанна Семеновна – педантичный, дотошный морфолог, ученица академика Д.М. Голуба, прививала своим ученикам любовь и уважение к морфологическим исследованиям, что в лице кружковца А.К. Усовича нашло понимание и желание заниматься этим трудным делом. В студенческие годы А.К. Усович провел эксперименты по перекрестной иннервации мужских половых органов, опубликовал 6 научных работ, получал дипломы за лучшую студенческую работу на республиканском и всесоюзном конкурсах студенческих работ. В числе активистов СНО представлял институт с докладами на международных студенческих конференциях во всех белорусских и прибалтийских медвузах. Но студентом планировал стать хирургом.

В 1977 г. по просьбе ректора Е.Н. Медведского и зав. кафедрой анатомии человека, профессора З.И. Ибрагимовой выпускник А.К. Усович согласился временно поработать на кафедре анатомии человека. И это «временное» стало делом всей его жизни. После окончания ВУЗа работал старшим лаборантом кафедры анатомии человека ВГМИ. В 1978 г. ВГМИ получил место целевой аспирантуры по анатомии в 1 ММИ им. И.М.Сеченова, и А.К. Усович стал аспирантом профессора М.Р. Сапина. Опыт студенческой научной работы позволил ему выполнить и первым у М.Р. Сапина досрочно (26 октября 1981 г.) защитить очень трудоемкую кандидатскую диссертацию «Анатомия и топография лимфатических узлов и соединяющих их лимфатических сосудов печени у человека». После возвращения в родной институт Александр Константинович прошел все этапы преподавательских должностей от старшего лаборанта до доцента. А после защиты в 2000 г. докторской диссертации «Структурная организация кровеносного русла и его микроокружения в предстательной железе человека в онтогенезе» он стал профессором, и с июля 2002 г. заведует кафедрой анатомии человека.

На посту заведующего Александр Константинович направил основные усилия на сохранение и приумножение материальной базы учебного процесса и кадров преподавателей.

Еще на старой базе было возобновлено учебное препарирование, улучшилось обеспечение анатомическими препаратами. Учитывая большую проблему в большинстве стран с обеспеченностью медицинских вузов анатомическими препаратами, в 2009 г. А.К. Усович организовал и провел на базе ВГМУ международную научно-практическую конференцию руководителей анатомических кафедр и институтов высших учебных заведений СНГ и Восточной Европы «Научная организация деятельности анатомических кафедр в современных условиях». На этой конференции был обобщен опыт вузов разных стран по всем аспектам деятельности анатомических кафедр. Результатом этой конференции стали разработки пакетов нормативных документов в Беларуси и России, регламентирующие деятельность работы анатомов. Это позволило обеспечить и организовать изучение анатомии человека на натуральных препаратах, дать возможность препарировать каждому желающему студенту. Благодаря тесной работе А.К. Усовича с проектантами и строителями в построенном в 2010 г. морфологическом корпусе кафедра анатомии человека УО ВГМУ оборудована и оснащена на уровне современных мировых стандартов. Новая база кафедры позволила воплотить давнюю мечту А.К. Усовича о максимальном приближении изучения анатомии к запросам клинической медицины. В учебных музеях и учебных лабораториях студенты уже с 1 семестра могут изучать строение не только по анатомическим препаратам, но и по рентгенограммам, УЗ-, ЯМР-, КТ-мограммам, которые они будут анализировать, став врачами.

Профессор А.К. Усович постоянно внедряет в образовательный процесс новые педагогические технологии. В 2008 году он с отличием закончил обучение на факультете педагогики и психологии ВГМУ. Разработал модульную и балльно-рейтинговую системы оценки компетенций студентов, рекомендованную к внедрению в вузах Беларуси. В 2009 г. А.К. Усович впервые в Беларуси разработал нормативно-методическую базу, организовал и провел цикл ФПК для преподавателей морфологических кафедр, на котором обучались наряду с морфологами Беларуси представители 6-ти стран. В январе по просьбе ректора Донецкого национального медуниверситета Александр Константинович организовал и

провел дистанционно-очный цикл ФПК для анатомов.

А.К. Усович является учеником известного в мире ученого-морфолога, академика РАН, профессора М.Р. Сапина, научный кругозор которого многогранен. Поэтому и ученик проводит исследования в различных направлениях.

Очень важными для вузовской анатомии являются поиски новых технологий изготовления и хранения анатомических препаратов. Поэтому А.К. Усович, имея богатый опыт анатома, прошел стажировки в Гейдельбергском (ФРГ) и Дальянском (КНР) институтах пластинации Г. фон Хагенса, исследует возможности применения для пластинации новых доступных отечественных реактивов. Результатом этих исследований явилась выполненная под его руководством в 2007 г. диссертация PhD зав. кафедрой анатомии и гистологии Тракийского университета в Болгарии, доктора Д.П. Сиврева «Оптимизиране на S10 пластионната техника при нейното приложение за съхраняване на анатомични препарати»; цикл журнальных статей и докладов и первое русскоязычное «Руководство по пластинации», опубликованное в 2009 г. В 2010 г. под редакцией А.К. Усовича опубликовано объемное руководство для анатомов «Техника изготовления анатомических препаратов», включающее описание всех современных анатомических технологий.

Профессор А.К. Усович и его ученики проводят исследования прикладных аспектов вариантной анатомии кровеносной и лимфатической систем. Результаты этих исследований включены в цикл журнальных статей, докладов, кандидатскую диссертацию доцента В.А. Тесфайе, магистерскую диссертацию Н.В. Семиошко и монографию «Бронхолегочные осложнения холецистэктомии у пожилых», опубликованную в 2012 г.

А.К. Усович с учениками продолжает исследования структурной организации различных компонентов простаты в онтогенезе. Результаты этих исследований вошли в десятки журнальных статей, кандидатскую диссертацию В.А. Краснобаева (мышечная ткань простаты), магистерские диссертации М.А. Ильющенко (лимфоидная система простаты) и С.Д. Толстой (Кровеносное русло простаты), защищенные в 2013 г.

Александр Константинович – член координационного совета (правления) Международной ассоциации морфологов, член правления Белорусского научного общества морфологов, член специализированных советов по защите диссертаций при БГМУ и при ГрГМУ, член редколлегии 2 российских и 1 белорусского журналов. Автор свыше 350 научных и учебно-методических работ, 3 монографий, 20 учебных пособий, 2 изобретений, 16 рационализаторских предложений.

Под руководством профессора А.К. Усовича в настоящее время выполняются 3 кандидатские и 1 магистерская диссертации.

Профессор А.К. Усович рецензирует и редактирует научные и учебно-методические издания, неоднократно являлся оппонентом

по докторским и кандидатским диссертациям.

За заслуги перед высшей школой профессор Александр Константинович Усович награжден знаком «Отличник здравоохранения», почетными грамотами дипломами Министерств и ведомств СССР, БССР, республики Беларусь, Витебского городского и районного исполнительных комитетов, ВГМУ, отмечен благодарностями ректора УО ВГМУ, Белгородского национального университета (Россия), Донецкого национального медицинского университета (Украина).

Сотрудники кафедры анатомии человека УО «ВГМУ» сердечно поздравляют Александра Константиновича с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, благополучия, удачи и творческих успехов в его многогранном труде.

*Коллектив кафедры анатомии человека
УО «ВГМУ».*

*Ректорат УО ВГМУ и редколлегия журнала
«Вестник Витебского государственного медицинского университета»
присоединяется к поздравлениям и желает юбилярам
всего самого доброго.*

**МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«МАКРО-МИКРОСКОПИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ОРГАНОВ
И СИСТЕМ В НОРМЕ, ЭКСПЕРИМЕНТЕ И ПАТОЛОГИИ»,
ПОСВЯЩЁННАЯ 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА
ЗОИ ИЗМАЙЛОВНЫ ИБРАГИМОВОЙ**

25–26 сентября 2014 г. в г. Витебске на базе кафедры анатомии человека Витебского государственного медицинского университета состоялась международная научно-практическая конференция «макро-микроскопическая анатомия органов и систем в норме, эксперименте и патологии», посвящённая 100-летию со дня рождения профессора Зои Измайловны Ибрагимовой

В работе конференции приняли участие морфологи регионов России (Воронеж, Москва, Нальчик, Смоленск, Тверь, Уфа), Болгарии, Германии, Грузии, Казахстана, Кыргызстана, Украины, всех медицинских вузов Беларуси (Витебск, Гомель, Гродно, Минск). Конференция была организована в виде пленарного и секционных заседаний по 4-м основным направлениям деятельности морфологов. По такому же принципу, в виде пяти глав, составлен и сборник материалов конференции, опубликованный к ее открытию.

Пленарное заседание конференции было посвящено жизни и творческому пути профессора З.И. Ибрагимовой. В заглавном докладе А.К. Усовича, Г.Г. Бурака, В.В. Ольшанниковой, И.А. Чиркиной «Зоя Измайловна Ибрагимова – профессионал-анатом, учёный, педагог» прослежены основные этапы жизненного пути юбиляра. К конференции сотрудниками кафедры анатомии ВГМУ был собран большой архивный материал в Самарканде, Ярославле, Витебске, Петербурге, где жила и работала З.И. Ибрагимова. В анатомическом музее ВГМУ значительно расширена экспозиция, посвященная З.И. Ибрагимовой (участников и гостей университета особенно поразила коллекция костных лабиринтов человека и различных видов животных, изготовленных З.И. Ибрагимовой по ее методике). В докладе «Направления и результаты научной деятельности профессора З.И.Ибрагимовой» показаны достижения ее школы по исследованию различных аспектов сравнительной, экспериментальной морфологии внутреннего уха и в целом слуховой и вестибулярной сенсорных систем. Начало этих исследований было заложено в Самарканде, где Зайтуна Ибрагимова работала под руководством профессора Б.Г. Туркевича, ученика профессора С.И. Лебединина (основателя Минской школы анатомов). Несмотря на базовое биологическое образование, З.И. Ибрагимова всю жизнь проработала в медицинских вузах. С 1942 г в ее исследования были привнесены научные взгляды школы В.Н. Тонкова, с которым она начала работать в Самарканде, куда была эвакуирована Ленинградская военно-медицинская академия. Это наложило отпечаток и на результаты исследований ее и учеников. В работах появилась прикладная медицинская направленность. Выполненные в Ярославский период работы по препарированию костного лабиринта при сохранении связи с пирамидой в черепе позволили изучить топографические соотношения между каналами и черепом в связи с возрастом и формой черепа, что являлось одним из критериев в выборе доступов и методов выполнения оперативных вмешательств в ото-и нейрохирургии. В Витебский период установлено, что сосудистая система играет определяющую роль в становлении и развитии органов слуха и равновесия, обеспечивает опережающее их формирование в процессе онтогенеза, обладает значительными возможностями для перераспределения крови за счет многочисленных межсосудистых связей. Описаны варианты ветвления лабиринтной артерии, имеющие значение для понимания механизмов становления и развития вестибуло-кохлеарных расстройств периферической локализации. Начатые З.И. Ибрагимовой исследования структурной организации органов слуха и равновесия, особенности и принципы их кровоснабжения и иннервации явились базой для экспериментально-морфологического изучения вестибулярной и слуховой систем при нарушениях мозгового кровообращения стволовой локализации сосудистой и нервной этиологии.

Затем воспоминаниями о З.И. Ибрагимовой поделились гости и участники конференции: биохимик доцент Л.Г. Орлова, патофизиолог профессор Ю.Я Родионов, хирург профессор Н.Г. Харкевич, физиолог профессор В.И. Кузнецов, гигиенист-токсиколог доцент Б.М. Садилов, анатом доцент В.В. Ольшанникова, гистолог профессор И.П. Степанова (Смоленск), дочь Зои Измайловны Е.Б. Туркевич (Санкт-Петербург), проректор ВГМУ хирург С.А. Сушков.

На секции «Современные технологии изготовления биологических препаратов» наибольший интерес вызвал доклад В.Г. Меренкова (Смоленск) «Изготовление учебных препаратов слуховых косточек», т.к. это труднодоступные анатомические препараты. Серия стендовых докладов Д.П. Сиврев (Стара Загора), Д.А. Старчик (Санкт-Петербург) посвящена изготовлению пластированных срезов тела.

На секции «Вариантная анатомия органов и систем организма в норме, эксперименте и при патологии» наибольший интерес вызвали доклады Л.М.Литвиненко (I МГМУ им. И.М. Сеченова) «О морфологическом и функциональном единстве пищеварительной, мочевой и половой систем», Ю.В. Малеева, А.В Черных, А.Н.Шевцова (Воронеж) «К вопросу о типовой и вариантной анатомии передней области шеи», Р.С. Минигаимова, М.А.Нартайлакова (Уфа) «Параметры волнистости рельефа поверхности серозных оболочек являются показателями их пространственной организации», А.Ю.Степаненко (Харьков) «Анатомия и индивидуальная изменчивость белого вещества червя мозжечка человека», А.В. Кузьменко (Витебск) «Анатомия внеорганных анастомозов нижней мочепузырной артерии».

На секции «Микроструктура органов и систем организма в норме, эксперименте и при патологии» наибольший интерес вызвали доклады С.М. Зиматкина и Е.М.Фединой (Гродно) «Ультрамикроскопические изменения в гистаминергических нейронах мозга под действием алкоголя», О.Д. Мядельца и В.О.Мяделец (Витебск) «Взаимодействие белой, бурой жировых и скелетной мышечной тканей», Л.М.Ерофеевой (Москва МГМСУ) «Морфофункциональное состояние тучных клеток в органах дыхания крыс при воздействии микрогравитации», М. А Дгебуадзе, Д.Я. Кордзая (Тбилиси) «Морфология печени при экспериментальном сепсисе у кроликов», В.А.Гончаровой (Кременчуг) «Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю-Вебера-Ослера) у новорожденного».

На секции «Современные образовательные технологии в преподавании морфологических дисциплин» наибольший интерес вызвали доклады Н.О. Гонаревой, А.А. Ширшовой, А.К. Усовича (Витебск) «Опыт использования видеотестов входного контроля готовности студентов к лабораторным занятиям по анатомии человека», И.А. Лаврентьевой, О.Н. Гуськовой (Тверь)



«Формы организации познавательной деятельности студентов на кафедре патологической анатомии».

Круглый стол конференции был посвящен обсуждению состояния и перспектив улучшения материальной базы и кадрового состава морфологических кафедр, лабораторий. Здесь заслушан доклад М.Р. Сапина, А.К. Усовича, Э.И. Борзяка, А.Б. Аубакирова (Москва, Витебск, Губен, Астана) «Могут ли компьютерные модели и демонстрационные пластины заменить учебное препарирование в подготовке врача?». Во время круглого стола коллеги поделились наработками по обеспечению анатомическим материалом образовательного процесса, решению кадровых вопросов.

В дни проведения конференции по просьбе президента международной ассоциации морфологов, член-корр. РАН профессора Д.В. Баженова 23-27 сентября 2014 г был организован цикл ФПК «Инновационные технологии обучения морфологическим дисциплинам студентов медицинских вузов», на котором повысили квалификацию 50 морфологов вузов СНГ. Свидетельства о прохождении ФПК в УО «ВГМУ» уехали в Ош (Киргизстан), Нальчик, Уфу, Тверь, Москву, Смоленск, Воронеж (Россия), Тбилиси (Грузия), Киев, Харьков, Черновцы, Кременчуг (Украина), все медуниверситеты Беларуси.

Слушатели ФПК и участники конференции выразили благодарность ВГМУ за организацию этих мероприятий.

Зав. кафедрой анатомии человека ВГМУ,
профессор А.К. Усович.



Ректору Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета профессору В.П.Дейкало

Глубокоуважаемый Валерий Петрович!

Позвольте выразить Вам глубокую признательность в стенах Вашего университета 100-летию со дня рождения конференции, посвященной 100-летию со дня рождения Ирмайловой Ибрагимовны. Проведение этого форума позволило обменяться научными и учебными достижениями морфологии Беларуси, Грузии, Кыргызстана и Украины. Участники смогли познакомиться с замечательными кафедрами, Вашим университетом и его морфологическими кафедрами. Благодаря участию и поддержке коллег мы получили сертификаты участника и прошли обучение в рамках конференции.

Министерства образования и науки Республики Беларусь
Установки для аттестации «Грузинский университет»
медицинского университета
ул. М. Горького, 80
230099, г. Витебск
т. 43 03 45, 43 26 61, факс (0152) 43 53 41
e-mail: info@vitebsk.by

20.09.2014 №

Уважаемый Валерий Г

От лица участников международной на «Микро-микроскопическая анатомия органов и патологии», посвященной 100-летию З.И. Ирмайловой от УО «Гродненский университет» благодарим Вас за участие в конференции. Хотим отметить высокий уровень докладов на секциях, а также культурную программу в рамках работы конференции. Мы благодарны за организацию и проведение конференции. Мы благодарности выражаем заведующей кафедрой патологической анатомии и эмбриологии А.К. Усовичу, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии профессор О.Д. Мадельцу, а также коллективу повысить свой научный и культурный уровень и надеемся, что сможем продолжить сотрудничество с Вами.

Зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, профессор

С.М. Зырякин

Телефон 22 13 78
01.2010.2014

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Благодарственное письмо
Глубокоуважаемый Валерий Петрович!

Примите слова искренней благодарности за успехи в области высшего медицинского образования, за высокий профессионализм и компетентность, целеустремленность и кропотливый труд! Ошский государственный университет благодарит Вас за организацию международной научно-практической конференции «Макро-микроскопическая анатомия органов и систем в норме, эксперименте и патологии», посвященной 100-летию со дня рождения профессора Зои Ирмайловны Ибрагимовны. В рамках конференции ряд сотрудников медицинского факультета нашего университета являлись слушателями курса повышения квалификации «Инновационные технологии обучения морфологическим дисциплинам студентов медицинских вузов», который проводился на факультете патологии и анатомии УО ВГМУ. Классификационные линии сотрудничества были существенно дополнены инновационными технологиями обучения, что способствует более глубокому и всестороннему развитию педагогического мастерства.

Хотим отметить, что была проведена огромная работа под руководством профессора А.К. Усовича. Присущие ему работоспособность, направленность на достижение конечного результата, способность принимать решения, коммуникабельность, добровольность, терпение, готовность отвечать на любые вопросы своих учеников – восхищает.

Мы высоко ценим совместную работу с Вами и выражаем огромную признательность за плодотворное сотрудничество в рамках данной конференции.

Наше партнерство было очень результативным, и мы надеемся на продолжение успешного сотрудничества.

Желаю Вам крепкого здоровья, благополучия, терпения и оптимизма, успехов в вашем нелегком, но достойном труде.

Ректор Ошского государственного университета, профессор

Ош - 2014 г.

К.А. Исмаилов

Ректору Витебского Государственного Медицинского Университета, профессору Валерию Петровичу Дейкало

Глубокоуважаемый Валерий Петрович!

Хотим выразить Вам огромную благодарность за проведение в Витебске конференции «Макро-микроскопическая анатомия органов и систем в норме, эксперименте и патологии», посвященной 100-летию со дня рождения профессора Зои Ирмайловны Ибрагимовны. Хотим отметить высокий уровень докладов на секциях, а также культурную программу в рамках работы конференции. Мы благодарны за организацию и проведение конференции. Мы благодарности выражаем заведующей кафедрой патологической анатомии и эмбриологии А.К. Усовичу, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии профессор О.Д. Мадельцу, а также коллективу повысить свой научный и культурный уровень и надеемся, что сможем продолжить сотрудничество с Вами.

ЕЩЕ РАЗ СПАСИБО!

Украина
ТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЦЯ
м. Київ, вулиця Г. Сковороди 13
28040-02, Київ, Україна (380) 224 62 78

Ректору УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет» д.м.н., профессору ДЕЙКАЛО Валерию Петровичу

Глубокоуважаемый Валерий Петрович!

От лица участников международной на «Микро-микроскопическая анатомия органов и патологии», посвященной 100-летию З.И. Ирмайловой от УО «Гродненский университет» благодарим Вас за участие в конференции. Хотим отметить высокий уровень докладов на секциях, а также культурную программу в рамках работы конференции. Мы благодарны за организацию и проведение конференции. Мы благодарности выражаем заведующей кафедрой патологической анатомии и эмбриологии А.К. Усовичу, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии профессор О.Д. Мадельцу, а также коллективу повысить свой научный и культурный уровень и надеемся, что сможем продолжить сотрудничество с Вами.

С уважением, проректор по научной работе Национального медицинского университета имени А.А. Богомолца, заочной кафедры патологической анатомии и эмбриологии, профессор, д.м.н.

Ю.Б. Чабковский

СТОЛЕТИЕ БЕЛОРУССКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ

В июне 2014 г. в Минске состоялась Республиканская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 100-летию Белорусского научного общества дерматовенерологов «Дерматовенерология и косметология Республики Беларусь: вчера, сегодня, завтра». В конференции приняли участие свыше 400 врачей-дерматовенерологов и косметологов из Беларуси, России, Казахстана, Польши, Венгрии, Австралии.

История дерматовенерологии нашей страны имеет многовековую традицию. Немногочисленные уцелевшие документы неполностью расшифровывают процедуру возникновения общества врачей-дерматовенерологов Беларуси, и многие факты до сих пор остаются тайной. В 1914 году из научного Общества минских врачей выделилась группа докторов (Б.С. Сильвестрович, Н.Г. Юнгерц, С.К. Свентицкий, М.Л. Каценельсон, К.Ф. Олехнович, А.Ф. Медвецкий, А.М. Александров, А.З. Яхнин, П.Ф. Дзеконский, М.З. Зак), которая стала основой самостоятельного общества врачей-дерматовенерологов. Именно с 1914 года начинается история нашего общества, которое было вначале представлено коллективным руководством. Затем с 1922 года и по настоящее время общество возглавляли известные дерматовенерологи: профессор В.Ю. Мронговиус (1922-1930 гг.), академик А.Я. Прокопчук (1931-1965 гг.), профессор О.П. Комов (1965-1986 гг.), профессор Н.З. Яговдик (1987-2011 гг.), профессор В.П. Адаскевич (с 2011 года).

В 1923 году в нашей стране были образованы первые кожно-венерологические диспансеры в Минске и Витебске, положившие начало ныне функционирующей дерматовенерологической сети, а в 1925 году начали работать диспансеры в Гомеле, Полоцке, Могилеве и Бобруйске. В 1923 году создана первая в нашей стране кафедра кожно-венерических болезней Минского медицинского института, а в 1935 году – кафедра кожных и венерических болезней при Витебском медицинском институте, образованы кафедры дерматовенерологии в Гродненском государственном медицинском институте в 1961 году и в Белорусском институте усовершенствования врачей в Минске в 1946 году, в 1994 году была организована кафедра дерматовенерологии Гомельского государственного медицинского института. С 1932 по 1988 годы функционировал Белорусский научно-исследовательский кожно-венерологический институт, сотрудники которого на протяжении полувека координировали научную, организационно-методическую и лечебную работу дерматовенерологической службы страны.



Профессор В.П. Адаскевич (Витебск), профессор И.Е. Торшина (Смоленск), профессор А.М. Лукьянов (Минск) на конференции, посвященной 100-летию Белорусской общественной организации дерматовенерологов и косметологов.

Значительными событиями в истории общества стали республиканские съезды врачей-дерматовенерологов (Минск, 1982; Могилев, 1992; Минск, 1996; Гомель, 2001; Минск, 2006; Витебск, 2011). Белорусские дерматовенерологи принимают активное участие в работе национальных, европейских и всемирных конгрессов, конференций и съездов по кожным болезням и инфекциям, передаваемым половым путем. С января 2014 года Белорусская общественная организация дерматовенерологов и косметологов (БООДК) является членом Всемирной Международной Лиги дерматологических обществ. По состоянию на январь 2014 года БООДК насчитывала 428 членов, из которых - 7 докторов медицинских наук и 24 кандидата медицинских наук.

Активное участие в работе научно-практической конференции, посвященной столетию БООДК, приняли сотрудники кафедры дерматовенерологии ВГМУ и выступили на пленарных и секционных заседаниях (профессор В.П. Адашкевич, профессор В.М. Козин, доцент О.С. Зыкова, доцент И.В. Тихоновская, к.м.н. В.О. Мяделец). Свой столетний юбилей общественная организация встречает активной профессиональной деятельностью в области дерматовенерологии и косметологии на благо здоровья населения страны.

*Председатель Белорусской общественной организации
дерматовенерологов и косметологов,
зав. кафедрой дерматовенерологии ВГМУ,
д.м.н., профессор В.П. Адашкевич.*

СТАЖИРОВКА СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА ВГМУ В ПОЗНАНЬСКОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ ИМ. К. МАРЦИНКОВСКОГО

Начало учебного года для группы студентов ВГМУ стартовало не в совсем привычном формате: с 4 по 21 сентября 2014 года делегация, состоящая из девяти студентов 5 курса фармацевтического факультета и их руководителя, заместителя декана, доцента М.Л. Пивовара, пребывала на стажировке в Познаньском медицинском университете им. К. Марцинковского.

Польская сторона всегда отличалась своим гостеприимством, и этот год не стал исключением. Уже в первый день доброжелательная профессор Ирена Матлавская, куратор обмена, показала нам организацию работы кафедры фармакогнозии и за чашечкой чая с вкуснейшей самодельной выпечкой поделилась впечатлениями о своем пребывании в Витебске и нашем медицинском университете.

Далее предстояло посещение других кафедр фармацевтического факультета. На кафедре неорганической и аналитической химии мы отметили наличие современного оборудования, позволяющего исследовать белки и аминокислоты, а на кафедре ботаники обратили внимание на возможность польских студентов в изучении каллусных культур. Также познакомились с организацией учебного процесса на кафедрах фармацевтической, органической химии, химической технологии фармацевтических субстанций. Необходимо отметить, что огромное внимание в Познаньском медицинском университете уделяется таким направлениям в науке, как синтез новых соединений, анализ их структуры, а также вопросам косметологии.

Также мы узнали, что на кафедре клинической фармакологии преподаватели и студенты в сотрудничестве со многими фармацевтическими фирмами проводят доклинические и клинические испытания новых лекарственных средств. Надлежащее содержание подопытных животных осуществляется в собственном виварии.

Особенно запомнилось посещение кафедры фармацевтической технологии, ведь перед нами была поставлена задача продемонстрировать навыки по приготовлению капсул, суппозиторий и глазных капель, с чем отечественные студенты справились на «отлично». На кафедре мы также



увидели специальный аппарат, позволяющий смоделировать условия, в которых оказывается лекарственное средство, попадая в организм человека.

Не менее интересно было посещение кафедры истории медицины, на которой мы прослушали полезную лекцию о развитии врачебного и фармацевтического дела.

Настоящим удивлением стало наличие в Познаньском университете кафедры броматологии: на ней преподаватели и студенты занимаются вопросами питания, анализируют состав продуктов и их влияние на организм человека.

Нам, будущим провизорам, было интересно посетить больницу аптеку: она является уникальной в производстве лекарственных средств для парентерального питания. В аптеке под Золотым Львом, располагающейся в самом «сердце» города, заведующий, пан Маевский, познакомил нас с организацией лекарственного обеспечения, а также с большим удовольствием показал коллекцию ступок, привезенных из путешествий. А один из дней пребывания белорусской делегации был посвящен встрече с членами Католического общества польских провизоров в Познани. Делегация посетила и новое здание университетской библиотеки, в которой созданы все условия для полноценной подготовки польских студентов.

В конце нашего пребывания состоялась встреча с деканом фармацевтического факультета, на которой каждому студенту был вручен диплом, удостоверяющий прохождение стажировки в Познани.

Уже по прошествии нескольких недель с момента возвращения домой можно с уверенностью сказать: мероприятия по обмену студентов – отличный способ увидеть организацию учебного процесса в других странах. И за предоставление этой уникальной возможности хотелось бы выразить глубочайшую благодарность всей администрации нашего университета и международному отделу.

Как говорится, в гостях хорошо, а дома – лучше. Поездка в Польшу еще раз убедила нас в том, что несмотря на имеющиеся положительные аспекты в организации обучения у принимающей стороны, нам есть чем гордиться и мы с уверенностью рассказываем о собственных достижениях.

Студентка 5 курса фармацевтического факультета ВГМУ Маслак О.С.

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 07.10.2014 г. Формат 1/8.

Бумага типографская №2. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 24,18

Тираж 200 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.

Награды Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета



- В 1984 году за большие заслуги в подготовке кадров для системы здравоохранения зарубежных стран университет награжден орденом Дружбы народов.
- В 2009 году за особые заслуги и большой вклад в развитие системы здравоохранения, обеспечения ее врачебными, провизорскими и научными кадрами ВГМУ удостоен высокой правительственной награды – Почетного государственного знамени Республики Беларусь.
- В июле 2011 года ВГМУ с успехом прошел сертификацию на соответствие системы управления качеством вуза требованиям Международного стандарта ISO 9001-2009, по результатам которой университету вручен Сертификат соответствия.
- По итогам международного конкурса «Наука и образование», проводимого Клубом ректоров Европы в рамках Оксфордского Саммита Лидеров (декабрь 2013 г., Великобритания), ВГМУ награжден дипломом «Certificate of Excellence» за I-е место в номинации «Образование и инновации: верность качеству».

Достижения ВГМУ

- ВГМУ аккредитован в качестве международного эксперта в международной программе ранжирования университетов «Global World Communicator. Education and Science», в рамках которой разрабатываются параметры оценки университетов в мировых рейтинговых системах.
- Университет является участником программы ECFMG (Educational Commission for Foreign Medical Graduates – Комиссия по образованию выпускников иностранных медицинских вузов) и зарегистрированным пользователем веб-портала медицинских учебных заведений ECFMG (EMSWP). Это дает возможность подтверждения действительности документов об образовании в электронном виде и получения информации о результатах экзамена USMLE, дающего право заниматься медицинской практикой.
- ВГМУ является ассоциированным членом Всемирной Ассоциации медицинского образования (WFME), Европейской Ассоциации медицинских вузов (AMSE), Ассоциации медицинского образования Европы (AMEE), сотрудничает с Всемирной организацией здравоохранения.
- Согласно данным рейтинга Worldwide Professional University Rankings RankPro 2013/2014, ВГМУ входит в TOP-500 мировых университетов.
- ВГМУ внесён в справочник «Avicenna Directory of Medical Schools», используемый Всемирной организацией здравоохранения в качестве базы данных аккредитованных медицинских учебных заведений.
- Решением Витебского облисполкома №268 от 23.04.2014 г. среди лучших организаций науки и образования на областную Доску Почета уже в третий раз занесен коллектив УО «ВГМУ» (2009, 2012, 2014 гг.).

Государственные награды

1. **Орден Почета** – М.А. Никольский (1999 г.).
2. **Медаль Ф.Скорины** – В.И. Ищенко (2000 г.), А.Н. Окорочков (2007 г.), В.П. Подпалов (2007 г.), С.Н. Занько (2010 г.), В.М. Козин (2012 г.).
3. **Медаль «За трудовые заслуги»** – В.Н. Шиленок (2008 г.), Н.С. Новицкий (2012 г.).
4. Почетное звание «**Заслуженный деятель науки БССР**» – М.Г. Сачек (1981 г.).
5. Почетное звание «**Заслуженный деятель науки Республики Беларусь**» – А.Н. Косинец (2004 г.).

Награды органов государственной власти

1. **Почетная грамота Национального Собрания Республики Беларусь** – А.Т. Щастный (2010 г.).
2. **Почетная грамота Совета Министров Республики Беларусь** – Л.Е. Криштопов (2010 г.), С.А. Сушков (2010 г.).
3. «**Человек года Витебщины**» – В.М. Козин (2011 г.), Н.Ю. Коневалова (2012 г.), С.Н. Занько (2012 г.), М.Г. Сачек (2013 г.).

Почётные награды Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета

1. ПОЧЕТНЫЙ ДОКТОР МЕДИЦИНЫ УО «ВГМУ» (с вручением мантии) – И.Б. Зеленкевич (1998 г.), В.В. Шваренок (1998 г.), В.М. Ореховский (1999 г.), В.В. Пелогейко (2000 г.), Махато Упендра (Непал) (2000 г.), А.П. Войтович (2000 г.), А.Н. Косинец (2006 г.), А.П. Солодков (2009 г.), И.В. Отвагин (2010 г.), Ю.П. Островский (2011 г.), Гун Цзяньвэй (2012 г.), В.Л. Зельман (2012 г.), А.Ф. Черноусов (2012 г.), И.М. Чиж (2012 г.).

2. ПАМЯТНАЯ МЕДАЛЬ «За заслуги в развитии ВГМУ»:

1. Бекиш Я.Л. (1998 г.)
2. Белов С.И. (1998 г.)
3. Величенко В.М. (1998 г.)
4. Лызилов Н.Ф. (1998 г.)
5. Лярский П.В. (1998 г.)
6. Медведева Г.А. (1998 г.)
7. Медведский Е.Н. (1998 г.)
8. Сачек М.Г. (1998 г.)
9. Сушко Е.П. (1998 г.)
10. Богданович Л.И. (1999 г.)
11. Макаренко В.С. (1999 г.)
12. Николаев А.А. (1999 г.)
13. Новиков Д.К. (1999 г.)
14. Ореховский В.М. (1999 г.)
15. Супрун Л.Я. (1999 г.)
16. Царик Г.Н. (1999 г.)
17. Андрейченко В.П. (2000 г.)
18. Мордачев И.П. (2000 г.)
19. Пелогейко В.В. (2000 г.)
20. Демецкий А.М. (2001 г.)
21. Ирена Матлавска (Польша), (2001г.)
22. Никольский М.А. (2001 г.)
23. Фомченко А.И. (2001 г.)
24. Шеин И.А. (2001 г.)
25. Баженов Д.В. (Россия), (2002 г.)
26. Баранов А.П. (2002 г.)
27. Бедрицкий В.А. (2002 г.)
28. Бурлуцкий А.П. (Россия), (2002г.)
29. Войтович А.П. (Россия), (2002 г.)
30. Зеньков А.К. (2002 г.)
31. Коноплева М.М. (2002 г.)
32. Матвеев А.А. (2002 г.)
33. Махато Упендра (Непал), (2002 г.)
34. Нагибович А.Р. (Россия), (2002 г.)
35. Плешков В.Г. (Россия), (2002 г.)
36. Сахар Н.Н. (2002 г.)
37. Харкевич Н.Г. (2002 г.)
38. Чиркин А.А. (2002 г.)
39. Шиленок В.Н. (2002 г.)
40. Акентьев В.Г. (2003 г.)
41. Варганов В.В. (2003 г.)
42. Ищенко В.И. (2003 г.)
43. Карташов Н.Г. (2003 г.)
44. Козловский И.В. (2003 г.)
45. Мешкова В.В. (2003 г.)
46. Рвачев Г.С. (2003 г.)
47. Деркач Ю.Н. (2004 г.)
48. Жебентяев А.И. (2004 г.)
49. Заяц В.И. (2004 г.)
50. Кардович Г.А. (2004 г.)
51. Комиссарова Л.П. (2004 г.)
52. Криштопов Л.Е. (2004 г.)
53. Орлова Л.Г. (2004 г.)
54. Пашков А.А. (2004 г.)
55. Подпалов В.П. (2004 г.)
56. Протас Р.Н. (2004 г.)
57. Сиротко В.В. (2004 г.)
58. Солодков А.П. (2004 г.)
59. Тара Сингх (Индия), (2004 г.)
60. Флоряну И.А. (2004 г.)
61. Хашими Гольпаегани (Иран), (2004 г.)
62. Луд Н.Г. (2005 г.)
63. Бразулевич В.И. (2005 г.)
64. Яблонский М.Ф. (2005 г.)
65. Семенов В.М. (2005 г.)
66. Хейдоров В.П. (2005 г.)
67. Новицкий Г.В. (2005 г.)
68. Меркушев О.Г. (2006 г.)
69. Кирпиченко А.А. (2006 г.)
70. Сыродоева О.А. (2006 г.)
71. Титов Л.М. (2006 г.)
72. Новикова В.И. (2006 г.)
73. Глушанко В.С. (2006 г.)
74. Косинец А.Н. (2006 г.)
75. Новицкий Н.С. (2007 г.)
76. Самцов В.С. (2007 г.)
77. Коневалова Н.Ю. (2007 г.)
78. Занько С.Н. (2007 г.)
79. Кунцевич З.С. (2007 г.)
80. Кулик С.П. (2008 г.)
81. Родионов Ю.Я. (2008 г.)
82. Шеин В.С. (2008 г.)
83. Трясучев П.М. (2008 г.)
84. Морхат В.И. (2009 г.)
85. Юпагов И.Ю. (2009 г.)
86. Прокурат В.М. (2009 г.)
87. Исаков Ю.Ф. (2009 г.)
88. Гурина Н.С. (2009 г.)
89. Сушков С.А. (2009 г.)
90. Борисов И.А. (2009 г.)
91. Литвяков А.М. (2010 г.)
92. Усович А.К. (2010 г.)
93. Зельдин Э.Я. (2010 г.)
94. Окороков А.Н. (2011 г.)
95. Осочук С.С. (2011 г.)
96. Мяделец О.Д. (2012 г.)
97. Генералов И.И. (2013 г.)
98. Дейкало В.П. (2013 г.)

